



OSE Immunotherapeutics

Société Anonyme à Conseil d'administration au capital de 4.469.932,40 euros

Siège social : 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes

479 457 715 RCS Nantes

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2024 INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL



Le présent Document d'Enregistrement Universel a été déposé le 30 avril 2025 auprès de l'AMF (Autorité des marchés financiers), en sa qualité d'autorité compétente au titre du Règlement (UE) n°2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit Règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note relative aux titres financiers et, le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au Document d'Enregistrement Universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129.

La présente version du Document d'Enregistrement Universel annule et remplace la précédente version déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers et mise en ligne sur le site de la Société le 30/04/2025. Une modification a été apportée à la section 3.4.1 (risques liés à des financement complémentaires incertains) quant à la capacité de financement de la Société, pour corriger une erreur de frappe : « A la date du dépôt et prenant en compte les éléments décrits ci-dessus, la Société considère être en capacité de financer ses dépenses d'exploitation courante jusqu'au premier trimestre 2027 » (au lieu de « jusqu'en 2026 » indiqué dans la version initiale).

En application de l'article 19 du règlement (UE) n° 2017/1129 du parlement européen et du conseil, les informations suivantes sont incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement :

- Les comptes consolidés et les rapports d'audit correspondant figurant aux pages 242-359 du Document d'Enregistrement Universel de l'exercice 2023 déposé auprès de l'AMF en date du 30 avril 2024 sous le n° D.24-0387 (<https://www.ose-immuno.com/publications-financieres/>).
- Les comptes consolidés et les rapports d'audit correspondant figurant aux pages 241-328 du Document d'Enregistrement Universel de l'exercice 2022 déposé auprès de l'AMF en date du 28 avril 2023 sous le n° D.23-0386 (<https://www.ose-immuno.com/publications-financieres/>).

Les parties non incluses de ce (ou ces) document(s) sont soit sans objet pour l'investisseur, soit couvertes par un autre endroit du document d'enregistrement ou Document d'Enregistrement Universel".

Compte tenu de contraintes techniques, la mise à jour du présent Document d'Enregistrement Universel est arrêtée au 15 avril 2025, pour une publication au 30 avril 2025.

Des exemplaires du présent Document d'Enregistrement Universel sont disponibles, **sur demande et sans frais, aux heures habituelles d'ouverture des bureaux, au siège social** de la Société OSE Immunotherapeutics, 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes, et sur son site Internet (www.ose-immuno.com), ainsi que sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

L'information incorporée par référence doit être lue conformément à la table de concordance à la fin de ce Document d'Enregistrement Universel. Toute information qui ne serait pas indiquée dans cette table de concordance mais faisant partie des documents incorporés par référence est fournie à titre d'information uniquement.

AVERTISSEMENT

Le présent Document d'Enregistrement Universel et les documents qui y sont incorporés par référence contiennent des indications sur les objectifs ainsi que les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire.

L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine.

Ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le présent Document d'Enregistrement Universel pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers et du règlement européen n°596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (règlement relatif aux abus de marché).

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 3 « Facteurs de risques » du présent Document d'Enregistrement Universel avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date du présent Document, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Le présent Document d'Enregistrement Universel contient en outre des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources internes et externes (rapports d'analystes, études spécialisées, publications du secteur, toutes autres informations publiées par des Sociétés d'études de marché, de sociétés et d'organismes publics). La Société estime que ces informations donnent une image fidèle du marché et de l'industrie dans lesquels elle opère et reflètent fidèlement sa position concurrentielle ; cependant bien que ces informations soient considérées comme fiables, ces dernières n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par la Société et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats. La Société, les actionnaires directs ou indirects de la Société et les prestataires de services d'investissement ne prennent aucun engagement ni ne donnent aucune garantie quant à l'exactitude de ces informations.

* * *

Table des matières

1 PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITÉ COMPÉTENTE	15
1.1 PERSONNE RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	15
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	15
1.3 DÉCLARATION D'UN EXPERT INTERVENANT DANS CE DOCUMENT.....	16
1.4 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS	16
1.5 APPROBATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	16
2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	17
2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES	17
2.2 INFORMATION SUR LES CONTRÔLEURS LÉGAUX AYANT DÉMISSIONNÉ, AYANT ÉTÉ ÉCARTÉS OU N'AYANT PAS ÉTÉ RENOUEVÉS	18
3 FACTEURS DE RISQUES	19
3.1 RISQUES LIÉS AU DÉVELOPPEMENT DE NOS CANDIDATS-MÉDICAMENTS	22
3.1.1 RISQUES LIÉS AU DÉVELOPPEMENT DES PRODUITS	22
3.1.2 RISQUES LIÉS À LA RÉALISATION DE PHASES CLINIQUES ET PRÉCLINIQUES DES PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT	24
3.1.3 RISQUES DE DÉFAUT DE SOUS-TRAITANCE (ET NOTAMMENT CEUX LIÉS À L'EXTERNALISATION DES ÉTUDES CLINIQUES ET DE LA FABRICATION DES PRODUITS).....	27
3.1.4 RISQUE DE DÉPENDANCE OU DE RETARD OPÉRATIONNEL VIS-À-VIS DES PROGRAMMES EN DÉVELOPPEMENT	29
3.1.5 RISQUES LIÉS AUX APPROCHES IMMUNO-THÉRAPEUTIQUES RETENUES PAR LA SOCIÉTÉ	32
3.2 RISQUES LIÉS À LA STRATÉGIE DE PARTENARIAT	34
3.2.1 RISQUES LIÉS À LA RECHERCHE ET À LA DÉPENDANCE VIS-À-VIS DE PARTENARIATS ACTUELS ET FUTURS	34
3.2.2 RISQUES LIÉS À DES CONFLITS POTENTIELS POUVANT AFFECTER LES RELATIONS DE LA SOCIÉTÉ AVEC SES LICENCIÉS	39
3.3 RISQUES LIÉS A LA COMMERCIALISATION	40
3.3.1 RISQUES LIÉS À L'OBTENTION D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)	40
3.3.2 RISQUES LIÉS À L'ABSENCE DE RÉUSSITE COMMERCIALE DES PRODUITS	40
3.3.3 RISQUES LIÉS À L'ÉVOLUTION DES POLITIQUES DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS....	43
3.4 RISQUES LIÉS AUX BESOINS EN CAPITAL.....	44
3.4.1 RISQUES LIÉS À DES FINANCEMENTS COMPLÉMENTAIRES INCERTAINS.....	44
3.4.2 RISQUES LIÉS À L'ACCÈS AUX SUBVENTIONS PUBLIQUES ET AU CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE	

3.4.3	VALORISATION DES ACTIFS INCORPORELS ET TESTS DE DÉPRÉCIATION	49
3.4.5	RISQUES DE DILUTION	49
3.4.6	RISQUES LIÉS AU RÉGIME DE CONTRÔLE DES INVESTISSEURS ÉTRANGERS EN FRANCE	50
3.5	RISQUES LIÉS AU DROIT DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE.....	51
3.5.1	RISQUES LIÉS À UNE PROTECTION INCERTAINE DES BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	51
3.5.2	RISQUES LIÉS À LA MISE EN JEU DE LA RESPONSABILITÉ EN PARTICULIER EN MATIÈRE DE RESPONSABILITÉ DU FAIT DES PRODUITS.....	52
3.5.3	RISQUES LIÉS À DES BREVETS ET DES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE DÉTENUS PAR DES TIERS 53	
3.6	RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ.....	54
3.6.1	RISQUES DE PERTE DES COLLABORATEURS CLÉS ET DE NE PAS ÊTRE EN MESURE D'ATTIRER DE NOUVELLES PERSONNES QUALIFIÉES	54
3.7	RISQUES DE MARCHÉ	56
3.8	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES.....	57
3.9	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES.....	58
4	INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	59
4.1	RAISON SOCIALE	59
4.2	LIEU ET NUMÉRO D'ENREGISTREMENT	59
4.3	DATE DE CONSTITUTION ET DURÉE	59
4.4	SIÈGE SOCIAL, FORME JURIDIQUE ET LÉGISLATION.....	59
5	APERÇU DES ACTIVITÉS	60
5.1	PRINCIPALES ACTIVITÉS	60
5.1.1	PRODUITS PROPRIÉTAIRES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE	61
5.1.2	PRODUITS EN CLINIQUE DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT	73
5.1.3	PLATEFORME ANTICORPS MONOCLONAUX PRO-RÉSOLUTIFS.....	82
5.1.4	PLATEFORME POINTS DE CONTRÔLE MYÉLOÏDES.....	83
5.1.5	PLATEFORME CYTOKINE	83
5.1.6	PLATEFORME ARN THÉRAPEUTIQUE	84
5.1.7	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	84
5.2	PRINCIPAUX MARCHÉS	84
5.2.1	MARCHÉ DE L'IMMUNO-ONCOLOGIE.....	84
5.2.2	MARCHÉ DES MALADIES IMMUNO-INFLAMMATOIRES.....	87
5.2.3	MARCHÉ DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE	87

5.2.4	MARCHÉ DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE	88
5.3	ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ	88
5.4	STRATÉGIE ET OBJECTIFS	92
5.4.1	UNE STRATÉGIE DYNAMIQUE DE DÉVELOPPEMENT EN PARTENARIAT BASÉE SUR UN PORTEFEUILLE DE PRODUITS INNOVANTS.....	92
5.4.2	DES PRODUITS PROPRIÉTAIRES DÉVELOPPÉS EN DIRECT	94
5.4.3	RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT : POURSUITE ACTIVE DE NOUVEAUX PROGRAMMES INNOVANTS DE RECHERCHE, DES PLATEFORMES DE RECHERCHE BREVETÉES, ÉVOLUTION DU PORTEFEUILLE DE PRODUITS EN PHASE CLINIQUE	97
5.5	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	98
5.5.1	PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE	98
5.6	POSITION CONCURRENTIELLE	110
5.6.1	LES TRAITEMENTS DU CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES	110
5.6.2	TRAITEMENTS ACTUELS DU CANCER DU POUMON METASTATIQUE EN DEUXIEME LIGNE THERAPEUTIQUE ET CHOIX DU COMPARETEUR POUR LA PHASE 3	112
5.6.3	Immuno-Inflammation.....	113
5.7	INVESTISSEMENTS	119
5.7.1	PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS RÉALISÉS PAR LA SOCIÉTÉ	119
5.7.2	PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS À VENIR	119
5.7.3	INFORMATIONS CONCERNANT LES COENTREPRISES OU LES ENTREPRISES DANS LESQUELLES LA SOCIETE DÉTIENT UNE PART DE CAPITAL SUSCEPTIBLE D'AVOIR UNE INCIDENCE SIGNIFICATIVE SUR L'ÉVALUATION DE SON ACTIF ET PASSIF, SA SITUATION FINANCIÈRE OU SES RESULTATS	120
5.7.4	IMPACTS ENVIRONNEMENTAUX DES INVESTISSEMENTS REALISÉS PAR LA SOCIÉTÉ	120
6	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	121
6.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE.....	121
6.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS.....	121
7	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET RÉSULTAT	123
7.1	SITUATION FINANCIERE.....	123
7.2	RESULTAT D'EXPLOITATION.....	125
7.2.2	EXPLICATION DES CHANGEMENTS IMPORTANTS DU CHIFFRE D'AFFAIRES OU PRODUIT NETS ÉTATS FINANCIERS ANNUELS COMPARÉS	126
8	TRESORERIE ET CAPITAUX.....	128
8.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'ÉMETTEUR	128
8.2	FLUX DE TRESORERIE	129
8.3	BESOINS DE FINANCEMENT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	131

8.3.1	<i>BESOINS EN FINANCEMENT</i>	131
8.4	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES ACTIVITES DE L'EMETTEUR	138
8.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	138
9	ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE	139
9.1	INTRODUCTION.....	139
9.2	ÉTUDES PRECLINIQUES.....	140
9.3	CONDUITE ET REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES	140
9.3.1	<i>L'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DANS L'UNION EUROPÉENNE</i>	141
9.3.2	<i>L'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE AUX ÉTATS-UNIS</i>	143
9.3.3	<i>PUBLICATION DES INFORMATIONS RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES</i>	143
9.4	REGLEMENTATION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ	144
9.4.1	<i>PROCEDURES COMMUNAUTAIRES</i>	144
9.4.2	<i>PROCÉDURES D'ENREGISTREMENT HORS UNION EUROPÉENNE</i>	145
9.4.3	<i>DÉROGATIONS AUX PROCÉDURES D'ENREGISTREMENT USUELLES</i>	146
9.4.4	<i>MÉDICAMENTS ORPHELINS</i>	148
9.5	TRANSPARENCE DES LIENS D'INTERET OU SUNSHINE ACT A LA FRANÇAISE	148
10	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	150
10.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE	150
10.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE.....	154
11	PREVISION OU ESTIMATION DU BÉNÉFICE	156
12	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE .	157
12.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	157
12.1.1	<i>COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION</i>	157
12.1.2	<i>COMPOSITION DE L'ÉQUIPE DIRIGEANTE OPÉRATIONNELLE</i>	163
12.1.3	CONFLITS D'INTÉRÊT POTENTIELS AU NIVEAU DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE	166
13	REMUNERATION ET AVANTAGES	167
13.1	REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	167
13.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR AILLEURS PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES.....	179
14	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	180
14.1	FONCTIONNEMENT ET MANDATS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	180

14.1.1	LE CONSEIL D'ADMINISTRATION (ARTICLES 19 A 22 DES STATUTS).....	181
14.1.2	LA DIRECTION GÉNÉRALE (ARTICLES 23 A 26 DES STATUTS).....	185
14.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE A LA SOCIÉTÉ OU L'UNE DE SES FILIALES	186
14.2.1	CONVENTIONS ENTRE LA SOCIÉTÉ, UN ADMINISTRATEUR, LE DIRECTEUR GÉNÉRAL OU UN DIRECTEUR GÉNÉRAL DÉLÉGUÉ	186
14.3	COMITES	187
14.3.1	COMITÉ D'AUDIT.....	187
14.3.2	COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS ET DES NOMINATIONS	189
14.3.4	CONSEIL SCIENTIFIQUE CONSULTATIF	191
14.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	191
14.5	MODIFICATIONS DANS LA GOUVERNANCE D'ENTREPRISE	192
15	SALARIÉS	193
15.1	RESSOURCES HUMAINES	193
15.1.1	NOMBRE DE SALARIÉS	193
15.2	PARTICIPATION ET STOCK-OPTIONS	193
15.2.1	BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (BSA) ET BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CRÉATEUR D'ENTREPRISE (BSPCE).....	193
15.2.2	ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS.....	197
15.3	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION	197
16	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	198
16.1	ÉVOLUTION DE L'ACTIONNARIAT	198
16.1.1	ÉVOLUTION DE L'ACTIONNARIAT.....	198
16.1.2	RÉPARTITION DU CAPITAL À LA DATE D'ENREGISTREMENT DU PRÉSENT DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL.....	198
16.2	DROITS DE VOTE DOUBLE	198
16.3	CONTROLE DE L'ÉMETTEUR	199
16.4	ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE	199
17	OPÉRATIONS AVEC DES PARTIES LIÉES.....	200
17.1	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES	200
17.1.1	CONVENTION ENTRE LES FILIALES DE LA SOCIÉTÉ ET DES ACTIONNAIRES	200
17.1.2	TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES	201
18	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR.....	202

18.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	202
18.1.1	<i>INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES.....</i>	202
18.1.2	<i>CHANGEMENT DE DATE DE RÉFÉRENCE COMPTABLE</i>	225
18.1.3	<i>NORMES COMPTABLES</i>	225
18.1.4	<i>CHANGEMENT DE RÉFÉRENTIEL COMPTABLE</i>	225
18.1.5	<i>COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2024</i>	226
18.1.6	<i>COMPTES CONSOLIDÉS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2024</i>	265
18.2	INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES	327
18.3	AUDIT DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES HISTORIQUES	328
18.3.1	<i>Audit des informations financières annuelles historiques.....</i>	328
18.3.2	<i>Autres informations auditées par les contrôleurs légaux</i>	328
18.3.3	<i>Autres informations non-auditées par les contrôleurs légaux</i>	328
18.4	INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA	328
18.5	POLITIQUE EN MATIERE DE DIVIDENDES	328
18.5.1	<i>Politique de distribution de dividendes</i>	328
18.5.2	<i>Dividendes versés au cours des trois derniers exercices.....</i>	328
18.6	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	329
18.7	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE.....	329
19	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	330
19.1	CAPITAL SOCIAL	330
19.1.1	<i>Capital émis</i>	330
19.1.2	<i>Actions non représentatives du capital</i>	330
19.1.3	<i>Autocontrôle</i>	330
19.1.4	<i>Capital potentiel.....</i>	330
19.1.5	<i>Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital autorisé mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital.....</i>	336
19.1.6	<i>Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option</i>	337
19.1.7	<i>Tableau d'historique du capital de la Société</i>	338
19.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS A LA DATE DU PRESENT DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	339
19.2.1	<i>Objet social (article 2)</i>	339
19.2.2	<i>Droits attachés aux actions (articles 11 à 18).....</i>	340

19.2.3	<i>Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.....</i>	<i>344</i>
20	CONTRATS IMPORTANTS	345
21	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	346
22	GLOSSAIRE	347
	ANNEXE A – RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	352
	ANNEXE B – RESULTATS DE LA SOCIETE AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	382
	ANNEXE C – RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	383
	ANNEXE D – CHARTE RSE.....	425
	ANNEXE E – TABLES DE CONCORDANCE	435

OSE IMMUNOTHERAPEUTICS EN BREF

Une stratégie basée sur le développement du portefeuille clinique d'actifs first-in-class en immuno-oncologie et en immuno-inflammation, et de quatre plateformes précliniques innovantes

La Société OSE Immunotherapeutics est une entreprise de biotechnologie au stade clinique, spécialisée dans les innovations thérapeutiques en Immuno-Oncologie et en Immuno-Inflammation. Ses plateformes de Recherche et de Développement s'appuient sur son expertise reconnue en matière d'immunité des cellules lymphocytaires T et d'immunité des cellules myéloïdes. Une riche expérience établie dans ces deux domaines a permis la mise au point de produits de premier plan, « *First-in-class* », que la Société développe en direct ou via des partenariats avec l'industrie pharmaceutique qui recherche activement des nouvelles thérapies.

PORTEFEUILLE CLINIQUE

Tedopi® est un vaccin thérapeutique contre le cancer permettant l'activation des cellules T à base d'épitopes modifiés issus d'antigènes tumoraux. Le produit active des lymphocytes T capables de tuer les cellules cancéreuses qu'ils ont appris à reconnaître.

Tedopi® est en cours d'évaluation clinique dans un essai international de phase 3 d'enregistrement (nommé ARTEMIA) dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), en deuxième ligne de traitement versus le traitement standard chez des patients HLA-A2 positifs en résistance secondaire aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC), où le besoin thérapeutique est très important. Cet essai pivot confirmatoire vise à soutenir l'enregistrement réglementaire de Tedopi®, associé à un test diagnostic compagnon destiné à identifier les patients HLA-A2 positifs. L'étude ARTEMIA est menée aux États-Unis, au Canada, en Europe et au Royaume-Uni.

Précédemment, Tedopi® avait obtenu des résultats cliniques significatifs versus une chimiothérapie dans un premier essai de phase 3 (nommé ATALANTE) mené en troisième ligne de traitement du CPNPC chez les patients en résistance secondaire après échec des IPC [Anti PD-(L)1].

D'autres essais cliniques de phase 2 en combinaison sont en cours dans d'autres indications de cancer avec des groupes de recherche clinique internationaux.

Lusvertikimab (OSE-127) est un anticorps monoclonal antagoniste du récepteur de l'interleukine-7 (IL-7R) impliquée dans la survie des lymphocytes T pathogènes. Lusvertikimab est en développement clinique dans la rectocolite hémorragique, une maladie inflammatoire chronique du rectum et du côlon. L'étude clinique de phase 2 de preuve de concept, nommée CoTiKis, a montré des résultats d'induction positifs en termes d'efficacité et de sécurité, un catalyseur fort pour explorer les meilleures opportunités stratégiques pour la poursuite de son développement dans une étude de maintenance dans la rectocolite hémorragique, ainsi que dans d'autres maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques.

En parallèle, lusvertikimab (OSE-127) est développé en préclinique dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastiques (LAL), une indication qui a reçu la désignation « statut orphelin » l'EMA (*European Medicines Agency*). Ce développement pourrait

permettre d'ouvrir des nouvelles indications potentielles dans des maladies rares en hématologie dont les options de traitement sont aujourd'hui limitées.

OSE-279 est un anticorps anti-PD1 bloquant un frein des lymphocytes T permettant une activation des lymphocytes T non spécifiques en oncologie. Après des résultats positifs d'efficacité et de sécurité de l'essai clinique de phase 1 d'OSE-279 en monothérapie, le produit est évalué en combinaison avec Tedopi® dans un essai de phase 1/2 en première ligne du CPNPC chez des patients HLA-A2 positifs et ayant une expression élevée de PDL-1.

PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104) est un anticorps monoclonal anti-CD28 « *First-in-class* » capable de bloquer les lymphocytes T, pathogènes, dans les greffes et les maladies auto-immunes.

Pegrizеprument (initialement nommé FR104 puis VEL-101/FR104) est développé en partenariat avec Veloxis Pharmaceuticals, Inc. dans la transplantation. Veloxis a présenté des résultats cliniques positifs de son étude de phase 1 du produit administré en sous-cutané chez des volontaires sains (*American Transplant Congress*, juin 2024). Ces résultats permettront de faciliter le choix de la dose en prévision d'une étude de phase 2 chez des patients ayant reçu une transplantation rénale.

En parallèle, un essai clinique de phase 1/2 (étude FIRST) a été mené dans la transplantation rénale sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, partenaire académique d'OSE Immunotherapeutics. Cette première étude de pegrizеprument en transplantation chez l'homme a montré des résultats positifs sur la réponse post-transplantation et la tolérance à un an chez des patients traités avec pegrizеprument (présentation à l'*American Transplant Congress* en juin 2024). Les résultats de l'exploration du profil de tolérance de pegrizеprument semblent prometteurs et encourageants pour la poursuite du développement en phase 2 chez des patients transplantés rénaux, en attente de solutions innovantes.

BI 765063 (OSE-172) /BI 770371 sont des anticorps monoclonaux anti-SIRPα, une cible exprimée sur les cellules myéloïdes sur l'axe SIRPα/CD-47.

BI 765063 et BI 770371 sont développés en partenariat avec Boehringer Ingelheim dans des études cliniques de phase 1 dans les tumeurs solides.

Grâce aux données cliniques positives de ces premières études, Boehringer Ingelheim poursuit l'avancée du développement du traitement first-in-class SIRPα BI 770371 avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera évalué dans une étude de phase 1b (première ligne dans le carcinome squameux de la tête et du cou métastatique ou en rechute) et dans une étude de Phase 2 dans la cirrhose compensée liée à la MASH (stéatohépatite associée à une dysfonction métabolique).

DES PROGRAMMES EN DÉVELOPPEMENT PRÉCOCE

OSE Immunotherapeutics poursuit ses programmes de développement en préclinique à travers des plateformes de recherche innovantes.

Le siège d'OSE Immunotherapeutics est basé à Nantes. La Société est cotée en bourse sur Euronext Paris depuis 2015 et a poursuivi ses avancées essentiellement via ses accords industriels. Les activités futures et le financement de la Société dépendent d'une combinaison de facteurs. OSE Immunotherapeutics devrait pouvoir continuer à être financée, en particulier par le biais des accords industriels existants ou à venir ou via d'autres financements, si l'achèvement des travaux

en cours s'avère positif, en prenant en compte également le développement à différents stades de thérapies compétitives et l'approbation réglementaire d'innovations.

1 PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITÉ COMPÉTENTE

1.1 PERSONNE RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

Nicolas Poirier

Directeur général

Siège social OSE Immunotherapeutics : 22 Boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes

Téléphone : +33 (0)2 28 29 10 10

Email : nicolas.poirier@ose-immuno.com

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

« J'atteste que les informations contenues dans le présent Document d'Enregistrement Universel sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle et honnête des éléments d'actifs et de passif, de la situation financière et des profits ou pertes de l'émetteur et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion figurant en page 352 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées. »

A Nantes, le 30 avril 2025

Nicolas Poirier, Directeur général

1.3 DÉCLARATION D'UN EXPERT INTERVENANT DANS CE DOCUMENT

Néant

1.4 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS

A la date du présent document, la Société ne dispose d'aucune information provenant de tiers, n'a reçu ou ne lui a été communiquée aucune déclaration d'expert ou déclaration d'intérêt.

1.5 APPROBATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

La Société ayant fait approuver par l'AMF un document de référence au moins deux exercices financiers de suite et ayant par la suite déposé un tel document tous les ans, le présent Document d'Enregistrement Universel a été déposé sans approbation préalable de l'AMF, conformément à l'article 9.3 du Règlement (UE) 2017/1129 du Parlement Européen et du Conseil du 14 juin 2017. Il peut cependant être revu a posteriori par l'Autorité des marchés financiers, autorité compétente, lorsque cette dernière l'estime nécessaire.

2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES

Co-Commissaire aux comptes titulaire

Ernst & Young et Autres

Représenté par Monsieur Cédric Garcia

Tour First - 1-2 place des Saisons

92037 Paris La Défense Cedex

Date de début du premier mandat : nomination lors des décisions de l'associé unique du 27 avril 2012.

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de son renouvellement (décisions de l'assemblée générale mixte du 19 juin 2024).

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2029.

Co-Commissaire aux comptes titulaire

SAS Nexbonis Advisory (anciennement RBB Audit)

Représenté par Monsieur Jean-Baptiste Bonnefoux

7 rue Léo Delibes 75116 Paris

Suite à un apport partiel d'actif intervenu en 2024, le mandat de commissariat aux comptes de la Société a été apporté par RBB business advisors à la société Nexbonis Advisory (anciennement RBB Audit) RCS PARIS 984 642 744.

Date de début du premier mandat : nomination lors de l'assemblée générale des actionnaires du 17 septembre 2014.

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de son renouvellement (décision de l'assemblée générale mixte du 16 juin 2020).

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

2.2 INFORMATION SUR LES CONTRÔLEURS LÉGAUX AYANT DÉMISSIONNÉ, AYANT ÉTÉ ÉCARTÉS OU N'AYANT PAS ÉTÉ RENOUELÉS

Néant

3 FACTEURS DE RISQUES

La Société exerce ses activités dans un environnement en constante évolution, qui comporte de nombreux risques, dont certains échappent à son contrôle.

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document d'Enregistrement Universel, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre, avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société.

Les facteurs de risque figurant dans le présent Document d'Enregistrement Universel se limitent aux seuls risques que la Société estime, à la date du présent document, comme lui étant spécifiques et/ou à ses valeurs mobilières et qui sont importants pour la prise d'une décision d'investissement en connaissance de cause, tels que corroborés par le contenu du présent Document d'Enregistrement Universel et tels qu'ils pourront être corroborés par ceux indiqués dans une future note relative aux valeurs mobilières.

Lors de l'établissement du présent document, la Société a évalué l'importance des facteurs de risque en fonction de la probabilité de les voir se matérialiser et de l'ampleur estimée de leur impact négatif. Elle a ainsi catégorisé les différents risques selon son modèle scientifique et économique, à savoir :

- Les risques liés au développement de ses candidats-médicaments : la Société travaille sur des candidats-médicaments aux stades pré-clinique et clinique, ce qui implique certains risques spécifiques liés à de la recherche expérimentale et théorique, ou à des phases précoces de vérification des propriétés d'un possible futur médicament.
- Les risques liés à la stratégie de partenariat : la Société dispose à ce jour de trois produits en partenariat (avec AbbVie, Boehringer Ingelheim et Veloxis), ce qui implique différents risques inhérents aux relations avec ses partenaires et aux phases de développement à mener.
- Les risques liés à la commercialisation de médicaments : la Société travaille dans la perspective d'une future commercialisation de candidats-médicaments, dans le cadre de ses partenariats ou pour des produits qu'elle pourrait commercialiser elle-même sur certaines zones géographiques ; dans tous les cas, cela suppose d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à cette commercialisation.

Les risques liés aux besoins en capital : les programmes de recherche sont très consommateurs de capitaux et sans argent frais, la Société ne pourrait pas poursuivre l'ensemble de ses programmes et projets. Aujourd'hui, la Société profite des ressources générées par les accords de licences, et notamment des accords signés en 2024 et ayant généré des entrées de trésorerie : avec AbbVie (en février 2024) pour un montant de 48 millions de dollars, avec Boehringer Ingelheim (en mai), avec un amendement à l'accord de collaboration initial de 25,3 millions d'euros et l'acquisition par Boehringer d'un actif préclinique innovant issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine, pour 13,5 millions d'euros. OSE Immunotherapeutics et Vester Finance ont mis en place une ligne de financement le 27 avril 2023. Dans le cadre de ce contrat de financement signé avec Vester Finance, il reste à ce jour 880 000 bons de souscription d'actions (BSA) exerçables. Conformément à l'avenant signé le 26 mars 2025, Vester Finance dispose de la possibilité d'exercer ces BSA dans les mêmes conditions contractuelles jusqu'au 26 mars 2026. Le nombre d'actions émises dans le cadre de cet accord et admises aux négociations fait l'objet de communications sur le site internet de la Société.

Si la Société avait besoin de capitaux supplémentaires et ne pouvait pas signer d'accord de licence, un potentiel financement sur les marchés par placement privé pourrait entraîner une nouvelle dilution actionnariale.

- Les risques liés aux droits de propriété intellectuelle : étant dans un domaine de recherche, la Société est très exposée aux risques relatifs à la protection de sa propriété intellectuelle, principalement à ses brevets mais aussi aux autres éléments de propriété intellectuelle. Les risques liés à l'organisation de la Société, particulièrement structurels dans les structures de petites tailles avec des moyens nécessairement limités ;
- Les risques financiers inhérents aux sociétés cotées notamment dans le secteur de la biotechnologie.
- Les risques décrits dans le Document d'Enregistrement Universel sont ceux identifiés par la Société comme susceptibles d'affecter de manière significative son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs.

La Société attire toutefois l'attention des investisseurs sur le fait que, en application de l'article 16 du Règlement Prospectus n°2017/1129, seuls les risques les plus significatifs sont cités et donc la liste des risques présentée dans cette section n'est pas exhaustive et que d'autres risques, actuellement inconnus ou jugés peu susceptibles, à la date du présent Document d'Enregistrement Universel, d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

Le tableau ci-dessous présente de manière synthétique les principaux risques organisés selon les 5 catégories décrites ci-dessus. Dans chacune des catégories, les risques résiduels demeurant après mise en œuvre de mesures de gestion, sont classés selon le niveau de criticité (combinaison de la probabilité d'occurrence et de l'impact estimé). Seuls les risques évalués avec un niveau de criticité « significatifs » sont détaillés dans le présent chapitre.

L'appréciation de ce niveau d'importance peut être modifiée à tout moment, notamment en raison de la survenance de faits nouveaux.

Note importante

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société considère être exposée de manière limitée à des risques sur ses opérations en raison du conflit russo-ukrainien ou du conflit israélo-palestinien.

Cependant, elle n'exclut pas qu'un maintien ou un accroissement des sanctions économiques mises en place contre des pays en crises ou conflits régionaux (conflit russo-ukrainien, conflit israélo-palestinien), ou une extension plus large de ces des crises géopolitiques existantes à d'autres pays ou d'autres régions, puissent affecter la bonne marche de ses activités sous-traitées, notamment la conduite des essais cliniques et les opérations de production. En outre, face à de fortes incertitudes politiques et économiques, les marchés boursiers internationaux ont chuté durant les deux derniers exercices. L'inflation élevée, la montée ou le maintien des taux d'intérêt élevés, le ralentissement économique et le risque accru de récession ont pesé sur les marchés. L'effet de ces événements sur les marchés financiers mondiaux pourrait impacter à court-terme sa capacité à se financer sur les marchés de capitaux et, de ce fait, la conduite de ses activités. La Société a ainsi identifié quatre risques susceptibles d'être aggravés par ce contexte : ils sont indiqués par un astérisque () dans la matrice et le tableau ci-dessous, et les circonstances d'aggravation sont détaillées dans la section correspondante.*

3.1	Risques liés au développement de nos candidats-médicaments	Probabilité d'occurrence	Impact estimé

3.1.1	Risques liés au développement des produits	Élevée	Élevé*
3.1.2	Risques liés à la réalisation de phases cliniques et précliniques de ses produits en développement	Élevée	Élevé*
3.1.3	Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits)	Élevée	Élevé
3.1.4	Risque de dépendance ou de retard opérationnel vis-à-vis des programmes en développement	Élevée	Modéré
3.1.5	Risques liés aux approches immuno-thérapeutiques retenues par la Société	Modérée	Élevé
3.2	Risques liés à la stratégie de partenariat		
3.2.1	Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs	Élevée	Élevé*
3.2.2	Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés	Faible	Modéré
3.3	Risques liés à la commercialisation		
3.3.1	Risques liés à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	Élevée	Modéré
3.3.2	Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits	Élevée	Modéré
3.3.3	Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments	Élevée	Modéré
3.4	Risques liés aux besoins en capital		
3.4.1	Risques liés au besoin de financement de l'activité	Modérée	Modéré*
3.4.2	Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche	Modérée	Modéré
3.4.3	Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation	Modérée	Modéré
3.4.4	Risques de dilution	Élevée	Modéré
3.4.5	Risque lié au régime de contrôle des investisseurs étrangers en France	Modérée	Modéré
3.5	Risques liés aux droits de propriété intellectuelle		
3.5.1	Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle	Modérée	Élevé

3.5.2	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits	Modérée	Élevé
3.5.3	Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers	Faible	Élevé
3.6	Risques liés à l'organisation de la Société		
3.6.1	Risques de perte des collaborateurs clés et de ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées	Faible	Modéré
3.6.2	Risques liés à la gestion de la croissance de la Société	Modérée	Modéré
3.6.3	Risques liés aux politiques commerciales nationales et droits de douanes	Modérée	Faible
3.6.4	Risques liés à une faille de sécurité du système d'information du Groupe	Faible	Élevée
3.7	Risques de marché		
3.7.1	Risque de liquidité	Faible	Élevé
3.7.2	Risque de change	Faible	Faible
3.7.3	Risques de crédit	Faible	Faible
3.7.4	Risques de taux d'intérêt	Faible	Faible

La situation décrite est toutefois soumise à des évolutions en cours et peut évoluer, même de manière significative, à tout moment.

3.1 RISQUES LIÉS AU DÉVELOPPEMENT DE NOS CANDIDATS-MÉDICAMENTS

L'activité de la Société OSE Immunotherapeutics se situe dans le secteur des biotechnologies et en particulier dans le domaine de l'immunothérapie. La Société développe des néoépitopes stimulant spécifiquement les lymphocytes T (petits peptides d'intérêt issus d'antigènes tumoraux – Tedopi®) et des biothérapies agonistes ou antagonistes de cibles immunologiques permettant un blocage ou une activation des réponses immunes. Elle combine ainsi une expertise en recherche et en développement dans les domaines de l'Immunorégulation et de l'Immunoactivation, avec des équipes complémentaires développant des projets aux stades de démarrage et plus avancés en clinique.

3.1.1 RISQUES LIÉS AU DÉVELOPPEMENT DES PRODUITS

La capacité de la Société à effectuer des choix stratégiques et scientifiques judicieux, tels que le choix d'une indication pour un médicament donné, le choix d'un partenaire ou bien encore le choix d'un médicament au passage des stades de développement, est primordiale pour assurer la poursuite des activités de la Société. L'organisation des différents organes de direction, ainsi que l'appel à des expertises externes, visent à limiter le risque et donc à optimiser la prise de décision.

La Société mène des programmes précliniques et cliniques devant conduire à terme à la commercialisation d'options thérapeutiques en immuno-oncologie et en immuno-inflammation. Le développement d'un produit est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases, et dont l'issue est incertaine. L'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par le produit avec une bonne tolérance pour une ou plusieurs indications données, par rapport aux produits existants ou en développement.

Chaque essai clinique chez l'homme fait l'objet d'une autorisation préalable et/ou d'un contrôle a posteriori et l'ensemble des données de développement est évalué par les autorités réglementaires compétentes, selon son plan de développement (notamment l'EMA et la FDA).

Ces autorités réglementaires pourraient empêcher la Société d'entreprendre des essais cliniques ou de poursuivre un développement clinique s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai.

De plus, la Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se produire et imposer à la Société de retarder ou d'interrompre cet essai et ainsi l'empêcher de poursuivre le développement de son produit dans l'indication ciblée, voire dans d'autres indications.

Par ailleurs, la réalisation des essais cliniques et la capacité à recruter des patients dans ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- La nature de l'indication ciblée ;
- Le nombre de patients affectés par la pathologie ciblée et éligibles au traitement ;
- L'évolution de la pathologie des patients inclus dans les essais ;
- L'existence d'autres essais cliniques visant la même population ;
- La capacité à convaincre des investigateurs cliniques à recruter des patients dans les essais ;
- La possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ;
- La disponibilité de quantités suffisantes du produit à l'étude.

Le nombre de patients pouvant et souhaitant participer à un essai clinique est limité et le recrutement peut se révéler difficile et lent, entraînant des délais excessifs de réalisation de l'essai. Afin de pallier cette difficulté, la Société peut être amenée à multiplier les centres cliniques ou les prestataires, ce qui est un facteur de complexité du suivi et de renchérissement du coût de l'essai.

Pour les essais dont tout ou partie de la réalisation est confiée à des prestataires, la Société dépend de la capacité de ceux-ci à effectuer leurs prestations dans les conditions et les délais convenus. L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'investigation clinique peuvent soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui pourrait entraîner des coûts et délais.

Les essais cliniques sont coûteux. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement financier et le temps correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques, y compris à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats prometteurs.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Bien qu'il s'agisse de risques communs à tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique, ils sont d'autant plus significatifs pour la Société que ses capacités financières et humaines sont limitées.

Ce risque est particulièrement sensible aux risques géopolitiques, notamment en ce qui concerne l'accès aux matières premières à des coûts raisonnables, ou le renchérissement du coût de l'énergie. Un accroissement des sanctions économiques mises en place contre des pays intervenant dans ces domaines dans le cadre de crises ou conflits régionaux (conflit russo-ukrainien, conflit israélo-palestinien), tout comme une extension des crises géopolitiques existantes à d'autres pays ou d'autres régions, pourraient amplifier ce risque de manière significative. Ces facteurs externes pourraient avoir un impact significatif à court-terme sur la capacité de la Société à achever ses essais cliniques et, de ce fait, sur la conduite de ses activités pour la Société directement ou par l'impact que ce risque pourrait avoir sur ses partenaires et sous-traitants.

Ces facteurs externes pourraient avoir un impact significatif à court-terme sur la capacité de la Société à achever ses essais cliniques et, de ce fait, sur la conduite de ses activités. Dans ce contexte, bien que certains milestones pourraient être décalés de quelques mois suite au ralentissement des essais cliniques, les charges devraient également être reportées.

3.1.2 RISQUES LIÉS À LA RÉALISATION DE PHASES CLINIQUES ET PRÉCLINIQUES DES PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

Les risques rencontrés sont liés aux risques de recherche et développement de produits innovants – néoépitopes (petits peptides sélectifs), anticorps monoclonaux ou anticorps bispécifiques agonistes ou antagonistes, en immuno-oncologie et en immuno-inflammation.

Les risques de développement pour ces produits de biotechnologie sont liés à des étapes de développement à franchir : humanisation de l'anticorps et bio production ; étapes de développement pharmaceutique ; étapes de pharmacotoxicologie ; différentes étapes cliniques en vue de réaliser un dossier d'enregistrement dans une indication clinique précise.

EN PHASE CLINIQUE

PRODUITS PROPRIÉTAIRES

- **TEDOPI®** (immunothérapie d'activation des cellules T spécifiques « *off-the-shelf* » à base de néo-épitopes) : ce vaccin thérapeutique contre le cancer est le produit de la Société le plus avancé en développement clinique.

Tedopi® est en cours d'évaluation clinique dans un essai de phase 3 d'enregistrement (nommé ARTEMIA) dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), en deuxième ligne de traitement versus le traitement standard chez des patients HLA-A2 positifs en résistance secondaire aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC). L'étude ARTEMIA est menée aux États-Unis, au Canada, en Europe et au Royaume-Uni.

Cet essai pivot d'enregistrement a été conçu sur la base des résultats positifs de Tedopi® versus le traitement standard dans un premier essai de phase 3 (nommé ATALANTE), en troisième ligne de traitement dans le CPNPC chez des patients en résistance secondaire après échec des IPC.

D'autres essais, promus par des groupes cliniques en oncologie, de Tedopi® en combinaison sont en cours dans des tumeurs solides (cancer du poumon non à petites cellules, cancer du pancréas, cancer de l'ovaire).

Le risque principal sur Tedopi® est lié aux résultats de l'essai de phase 3 confirmatoire en cours (ARTEMIA) évaluant le produit en deuxième ligne de traitement du CPNPC et visant à soutenir son enregistrement sur le marché.

- **OSE-279** est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1 qui bloque à la fois PD-L1 et PD-L2, les ligands de PD1 surexprimés par les cellules tumorales et le microenvironnement tumoral.

Suite aux résultats positifs d'efficacité et de sécurité de l'essai clinique de Phase 1 d'OSE-279 en monothérapie obtenus en février 2024, OSE-279 est évalué dans un essai de phase 1/2 en combinaison avec Tedopi® en première ligne du CPNPC chez des patients HLA-A2 positifs et ayant une expression élevée de PDL-1.

Les risques sur OSE-279 sont liés aux résultats de son développement clinique en combinaison.

- **LUSVERTIKIMAB (OSE-127)**, un anticorps monoclonal humanisé antagoniste du récepteur IL-7 impliqué dans la survie des lymphocytes T pathogènes.

Lusvertikimab est en développement clinique dans la rectocolite hémorragique, une maladie inflammatoire chronique du rectum et du côlon. L'étude clinique de phase 2 de preuve de concept, nommée CoTiKis, a montré des résultats d'induction positifs en termes d'efficacité et de sécurité, annoncés en novembre 2024 et complétés en février 2025.

Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics explore de nouvelles opportunités stratégiques de développement préclinique de lusvertikimab (OSE-127) dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

Les risques sur Lusvertikimab (OSE-127) sont liés aux résultats de son développement clinique en immuno-inflammation et dans les maladies auto-immunes et préclinique en immuno-oncologie.

PRODUITS DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT

- **PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104)** est un immunomodulateur composé d'un fragment d'anticorps monoclonal optimisé ciblant le récepteur CD28, un élément clé dans la transplantation.

Pegrizeprument (VEL-101/FR104) est développé en partenariat avec **Veloxis Pharmaceuticals**, Inc. qui a obtenu des résultats cliniques positifs de phase 1 en sous-cutané.

En parallèle, une étude clinique de phase 1/2 dans la transplantation rénale (étude FIRsT), menée sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, a montré des résultats positifs sur la réponse post-transplantation et la tolérance à un an chez des patients transplantés rénaux.

Les risques sur Pegrizeprument (VEL-101/FR104) sont liés aux résultats de son développement clinique dans la transplantation rénale. Ils sont transférés à Veloxis dans le cadre du contrat de licence, OSE Immunotherapeutics fournissant les premières doses nécessaires (contre rémunération) et bénéficiant de paiements d'étapes potentiels selon les différentes phases du développement, enregistrement et commercialisation du produit.

- **BI 765063 et BI 770371** sont des anticorps monoclonaux anti-SIRPα sur l'axe SIRPα/CD-47.

BI 765063 et BI 770371 sont développés en partenariat avec **Boehringer Ingelheim**.

Grâce aux données cliniques positives de ces premières études cliniques, Boehringer Ingelheim poursuit l'avancée du développement du traitement first-in-class SIRPα BI 770371 avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera évalué dans une étude de phase1b dans les tumeurs solides (première ligne dans le carcinome squameux de la tête et du cou métastatique ou en rechute) et dans une étude de Phase 2 dans la cirrhose compensée liée à la MASH.

Par ailleurs, par un accord de mai 2024, Boehringer Ingelheim a acquis un nouvel actif issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développée par OSE Immunotherapeutics en immuno-oncologie.

Les risques sur ces programmes anti-SIRPα sont liés aux résultats du développement clinique en immuno-oncologie, à leur extension aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CRM) et à la poursuite de ces développements dans le cadre d'un partenariat.

EN PHASE PRÉCLINIQUE

PRODUITS PROPRIÉTAIRES

OSE Immunotherapeutics développe des actifs précliniques issus de trois plateformes de recherche propriétaires en immuno-oncologie et immuno-inflammation :

- Les plateformes **Points de contrôle Myéloïdes**, **BiCKI®** et **ARNm Thérapeutique**.

Une quatrième plateforme **Anticorps monoclonaux pro-résolutifs** est développée en immuno-inflammation dont un premier anticorps agoniste de la cible ChemR23, exprimée sur les cellules myéloïdes : ABBV-230 (précédemment appelé OSE-230) développé en partenariat avec AbbVie à la suite de l'accord mondial exclusif de collaboration et de licence conclu en février 2024.

Pour ces produits en développement préclinique, il existe un risque que leur évaluation ne permette pas de poursuivre leur développement en clinique. Pour ABBV-230, développé avec AbbVie dans le cadre d'un accord de collaboration et de licence, la Société ne peut pas garantir que cet accord permettra de poursuivre le développement préclinique de cet actif.

EN RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

En R&D, la Société développe d'autres anticorps monoclonaux ou bifonctionnels agonistes ou antagonistes, visant de nouveaux récepteurs d'intérêt en immuno-oncologie et en immuno-inflammation.

Les risques liés à ces produits sont les risques habituels de la recherche et développement.

Pour identifier et valider des nouvelles cibles thérapeutiques, la Société travaille en étroite collaboration avec des centres de recherche académiques et universitaires.

Les risques liés à ces collaborations académiques sont les risques habituels liés à la recherche.

3.1.3 RISQUES DE DÉFAUT DE SOUS-TRAITANCE (ET NOTAMMENT CEUX LIÉS À L'EXTERNALISATION DES ÉTUDES CLINIQUES ET DE LA FABRICATION DES PRODUITS)

La Société recourt à la sous-traitance dans le cadre de ses activités et notamment pour la réalisation des études cliniques en cours pour les différents métiers impliqués (suivi des essais, recrutement, suivi des bases de données, des analyses statistiques, de la pharmacovigilance, des données d'analyses translationnelles, etc.). En particulier pour les essais cliniques suivants :

- Le nouvel essai d'enregistrement de phase 3 avec Tedopi® dans le cancer du poumon en deuxième ligne de traitement ;
- Les essais promus par des groupes d'investigateurs cliniques spécialisés : l'essai de phase 2 avec Tedopi® en combinaison thérapeutique dans le cancer du poumon (promoteur : fondation FoRT) et dans le cancer du pancréas (promoteur : GERCOR), l'essai de phase 2 de Tedopi® en combinaison dans le cancer de l'ovaire (promoteur : ARCAGY-GINECO) ;
- L'essai de phase 1/2 d'OSE-279 + Tedopi® en première ligne du CPNPC ;

La Société sous-traite également la production de lots cliniques de ces produits en cours de développement clinique dans des sociétés spécialisées.

La Société est amenée à confier à des sous-traitants la réalisation de certaines tâches, y compris la gestion de ces essais cliniques ou la fabrication des lots cliniques et le développement de procédés complexes qui doivent être très surveillés. Si ces sous-traitants étaient défaillants dans le traitement de leurs tâches, les réalisaient de manière non efficace ou de manière plus lente que ce qui est prévu ou habituellement nécessaire, la Société ne serait pas capable de produire, développer et commercialiser ses produits avec succès ou selon le calendrier envisagé. Des besoins de financement complémentaires, notamment en cas de solution alternative conclue à des conditions économiques défavorables pour la Société, pourraient être nécessaires.

Les principaux sous-traitants en charge de la gestion des essais cliniques ou de la fabrication des lots cliniques sont des experts du domaine, choisis après appel d'offres.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers expose à des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait elle-même ses produits, à savoir :

- La non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- La violation des accords par ces tiers ;
- La rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle ;
- La faillite des sous-traitants arrêtant les prestations sans que la Société ait le temps de trouver une solution pour se retourner.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder l'AMM de ces produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur l'activité de la Société.

De plus, les contrats conclus avec les sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société pourrait ne pas obtenir de dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle pourrait subir en cas de violation de ces engagements par les sous-traitants concernés.

Dans la mesure où la Société changerait de fabricants pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF ») en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître leurs coûts de fabrication.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Afin de limiter ces risques, la Société accorde la plus grande importance à la relation ainsi qu'à la communication avec ses sous-traitants. Les sous-traitants sont évalués et soumis à des audits stricts par les agences réglementaires et par la Société.

Par ailleurs, la Société est dépendante de tiers pour l'approvisionnement de certains produits biologiques (y compris les peptides/adjuvants) nécessaires à la fabrication de ses médicaments.

Même si la Société a pour politique de nouer des relations contractuelles à long terme avec ses fournisseurs stratégiques et de se baser sur des fournisseurs de poids dans l'industrie pharmaceutique, son approvisionnement sur certains produits biologiques pourrait être limité, interrompu, ou restreint. De plus, si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de produits biologiques de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si ses principaux fournisseurs ou fabricants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement en produits était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, de produire puis de commercialiser ses produits à temps et de manière concurrentielle.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ses produits biologiques, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les produits biologiques nécessaires pour développer et fabriquer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

Enfin, des crises ou conflits régionaux (conflit russo-ukrainien, conflit israélo-palestinien) ou une extension plus large de ces crises géopolitiques existantes à d'autres pays ou d'autres régions, ou encore l'apparition d'une maladie contagieuse pourraient également créer des perturbations chez les sous-traitants de la Société qui seraient susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société et sur ses essais cliniques, notamment :

- Des retards ou difficultés dans l'approvisionnement, la fabrication ou le transport de produits biologiques, fournitures ou matériel nécessaires à la réalisation des essais cliniques de la Société ;
- Le détournement des ressources pour produire des procédés complexes ;
- Des modifications dans les normes réglementaires et de contrôle qualité auxquelles ces sous-traitants sont soumis, aboutissant à rendre leurs prestations plus longues, ou plus coûteuses ou irréalisables ; et
- Des limitations dans les ressources humaines qui seraient habituellement dévolues à la Société, notamment en raison de la maladie d'employés ou de membres de leur famille ou la volonté des employés d'éviter tout contact avec d'importants groupes de personnes.

En outre, la situation macro-économique actuelle, notamment les tarifs douaniers imposés par les États-Unis et d'autres pays, pourrait également évoluer et créer des incertitudes supplémentaires. Ces tarifs peuvent entraîner des

perturbations dans les chaînes d'approvisionnement et des retards dans la livraison des matériaux nécessaires aux essais cliniques. De plus, les coûts accrus associés à ces tarifs peuvent rendre les essais cliniques plus coûteux à mener. Ces facteurs externes pourraient avoir un impact significatif à court terme sur la capacité de la Société à achever ses essais cliniques et, de ce fait, sur la conduite de ses activités.

3.1.4 RISQUE DE DÉPENDANCE OU DE RETARD OPÉRATIONNEL VIS-À-VIS DES PROGRAMMES EN DÉVELOPPEMENT

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie dédiée au développement d'immunothérapies innovantes agissant sur les cellules activatrices ou sur les cellules suppressives pour stimuler ou inhiber la réponse immune et restaurer les désordres immunitaires en immuno-oncologie et immuno-inflammation. Elle développe des produits de nouvelle génération optimisés pour mieux cibler les récepteurs clés de la réponse immune activatrice ou régulatrice, permettant une pérennisation de l'effet thérapeutique dans le temps. La Société vise à devenir un acteur international de premier plan dans le domaine de l'immunothérapie en disposant d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs permettant des avancées thérapeutiques significatives.

Elle maîtrise les technologies d'immuno-régulation et d'immuno-activation du système immunitaire avec des équipes et des expertises internationales complémentaires impliquées dans la recherche et l'optimisation des candidats médicaments, le développement pharmaceutique, le développement clinique et l'enregistrement.

La Société dispose d'un portefeuille de produits diversifié d'immunothérapies avancées, allant de la phase préclinique à la phase 1, et jusqu'à la phase 3. Ces produits de nouvelle génération ont des risques de développement indépendants et pourraient être attractifs pour des acteurs différents de l'industrie pharmaceutique. Ils pourront faire l'objet de licences précoces ou tardives sur des régions spécifiques et/ou avec des partenaires laboratoires pharmaceutiques intéressés par un des domaines cliniques visés par la Société (immuno-oncologie et immuno-inflammation).

Les programmes de recherche et de développement visant à identifier de nouveaux produits candidats exigent d'importants moyens techniques, financiers et humains. Si, dans un premier temps, les programmes de recherche peuvent s'avérer prometteurs dans l'identification de possibles produits candidats, rien ne garantit pour autant qu'ils parviennent à générer des produits aptes au développement clinique qui pourraient éveiller l'intérêt d'éventuels partenaires, notamment en raison des facteurs suivants :

- La méthode de recherche employée pourrait ne pas permettre d'identifier d'éventuels produits candidats ;
- Ou les produits candidats pourraient, à l'issue de nouvelles études ou dans des essais cliniques, être difficiles à produire, se révéler inefficaces, instables, avoir des effets secondaires dangereux, présenter des propriétés indifférenciées ou d'autres caractéristiques suggérant leur probable inefficacité ou leur éventuelle dangerosité.

Si la Société ne parvenait pas à mettre au point ces produits innovants pour différentes cibles immunologiques visées à l'issue de ses programmes de recherche et développement, elle rencontrerait des difficultés pour trouver de nouveaux partenaires, et son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives à moyen et long terme en seraient significativement affectés.

Le développement d'un médicament exige l'implication d'un personnel très qualifié. Le départ d'experts de la recherche et du développement pourrait présenter un risque pour la Société avec un éventuel retard du développement avant le recrutement de personnes clés complémentaires.

Le futur succès de la Société et sa capacité à générer des revenus à long terme dépendront de la réussite du développement ainsi que du succès commercial de ses produits d'immunothérapie d'activation ou de régulation développés en immuno-oncologie et en immuno-inflammation, et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

EN IMMUNO-ONCOLOGIE

- **Tedopi®** : sur la base des résultats finaux positifs de survie, de tolérance et de qualité de vie de l'essai clinique de phase 3 en troisième ligne de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules, la réussite d'un essai pivot confirmatoire international de phase 3 en deuxième ligne de traitement (étude ARTEMIA) lancé en septembre 2024.

Trois autres essais cliniques promus par des groupes d'investigateurs cliniques sont en cours et la Société assure un soutien financier et/ ou technique sans en être le promoteur : la réussite de l'essai clinique de phase 2 de Tedopi® en combinaison avec une chimiothérapie par FOLFIRI dans le cancer du pancréas versus chimiothérapie par FOLFIRI (promoteur : GERCOR) ; la réussite de l'essai clinique de phase 2 de Tedopi® en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD1 Keytruda® (pembrolizumab) versus le traitement de référence chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de rechute platine sensible, et dont la maladie est contrôlée après chimiothérapie avec platine (promoteur : ARCAGY-GINECO) ; la réussite de l'essai clinique de phase 2 évaluant Tedopi® en combinaison avec Opdivo® (nivolumab) dans le cancer du poumon non à petites cellules (promoteur : fondation FoRT).

- **OSE-279 + Tedopi®** : la réussite d'un essai clinique de phase 1/2 en cours pour évaluer OSE-279, un anticorps monoclonal bloquant anti-PD1 à forte affinité, en combinaison avec Tedopi® en première ligne du CPNPC chez des patients HLA-A2 positifs avec une expression élevée de PDL-1.
- **BI 765063 (OSE-172) et BI 770371** : ces programmes, développés dans le cadre d'un accord mondial de collaboration et de licence exclusive avec Boehringer Ingelheim, devront réussir leurs avancées de développement clinique en immunologie du cancer et dans la stéatohépatite associée à une dysfonction métabolique (MASH).
- **LES PROGRAMMES PRÉCLINIQUES** développés en propre ou en partenariat : la poursuite ou non du développement de ces programmes dépendra des résultats des étapes de développement préclinique pour les amener vers un programme clinique.

EN IMMUNO-INFLAMMATION

- **PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104)** : la poursuite du développement clinique de pegrizeprement (VEL-101/FR104) dans la transplantation rénale, suite aux résultats positifs de l'étude clinique de phase 1/2 (étude FIRsT) sur la réponse post-transplantation et la tolérance à un an du produit, obtenus en juin 2024. L'étude FIRsT est promue et menée par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes avec le concours de la Société.

La réussite d'une étude de phase 2 dans la transplantation rénale prévue par le partenaire de la Société, Veloxis, suite aux résultats positifs de l'essai clinique de phase 1 (juin 2024) évaluant pegrizeprement par voie sous-cutanée chez le volontaire sain.

- **LUSVERTIKIMAB (OSE-127)** : la réussite de la suite du développement clinique, après des résultats d'induction positifs en termes d'efficacité et de sécurité obtenus en 2024 de l'étude clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique.
- **ABBV-230** : la poursuite ou non du développement dépendra des résultats des étapes de développement préclinique pour amener ABBV-230 vers un programme clinique dans la résolution de l'inflammation. Le développement préclinique de ABBV-230 est mené par AbbVie dans le cadre d'un partenariat conclu en février 2024.
- Pour les **PROGRAMMES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT** sur d'autres produits développés par la Société : la mise en place de partenariats et/ou d'accords de licence.
- L'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») accordée ou non par les autorités réglementaires.
- La production à l'échelle industrielle et en quantités suffisantes de lots pharmaceutiques de qualité constante et reproductible.
- L'acceptation ou non des produits de la Société par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale) et leur succès commercial effectif.

Ainsi les risques les plus courants rencontrés sont les suivants :

- En règle générale, comme pour tout développement de nouveaux médicaments, il existe un risque significatif si le manque d'efficacité du produit est avéré, ou en cas de survenance d'événements indésirables graves, ce qui aurait un effet négatif sur l'issue de l'étude. De même, le projet pourrait ne pas aboutir si le nombre de patients admis dans les études cliniques était insuffisant pour conclure à une efficacité. En outre, des risques d'intolérance imprévus, ou des modifications des dispositions réglementaires applicables pourraient avoir une influence sur le calendrier et la nature des activités de développement clinique, les coûts relatifs ainsi que sur les échéances de paiement conditionnées à la réalisation des différentes phases et les remboursements de frais.
- Si les produits de la Société se révélaient inefficaces ou s'ils entraînaient des effets secondaires inacceptables, il serait impossible de les commercialiser, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité ou les perspectives de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.
- Le risque lié à l'échec du développement de ses produits est hautement lié au stade de maturité du candidat médicament et est nécessairement inhérent à l'activité de la Société. Pour le développement du candidat médicament actuellement en phase 3 clinique d'enregistrement dans le cancer du poumon, la Société estime qu'il existe un risque plus réduit (par rapport aux projets en phase 2) de ne pas atteindre le stade de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
- Pour Tedopi®, des autorisations réglementaires pourraient ne pas être obtenues, ou retardées dans l'attente de nouveaux essais cliniques, ou obtenues qu'à des conditions plus restrictives.
- L'apparition d'une maladie contagieuse ou une autre souche d'un virus menant à un confinement, la paralysie totale ou partielle de l'économie et/ou du système hospitalier sous quelque forme que ce soit, notamment dans les pays dans lesquels la Société réalise ou prévoit de réaliser des essais cliniques, pourrait amener une suspension, voire un arrêt total des recrutements, ce qui pourrait remettre en cause la stratégie initiale de développement du produit ; ou retarder le déroulement des essais cliniques en tant que tels ou entraîner un retard dans la revue réglementaire par les autorités compétentes.

- Les laboratoires pharmaceutiques avec lesquels un accord de partenariat est déjà signé pourraient décider de ne pas terminer le développement et la commercialisation des médicaments candidats en raison de priorités internes, ou ne pas disposer des ressources adéquates pour les terminer.
- Les droits de propriété exclusifs de tiers pourraient empêcher la Société et ses partenaires de commercialiser les médicaments candidats.
- Les produits autorisés pourraient ne pas trouver leur place sur le marché et/ou être limités dans leur prix de vente.
- Le cas échéant, les estimations effectuées sur les perspectives commerciales offertes par le marché pourraient se révéler trop optimistes.

En l'absence d'aboutissement du développement, de l'autorisation de mise sur le marché, ou de la commercialisation de ses médicaments, la Société serait dans l'incapacité de générer un chiffre d'affaires significatif. En cas de retard des programmes de développement, la Société pourrait être obligée de lever des capitaux supplémentaires, ou encore de réduire ou d'arrêter, totalement ou en partie, ses activités d'exploitation, ses projets de recherche ou ses programmes de développement.

3.1.5 RISQUES LIÉS AUX APPROCHES IMMUNO-THÉRAPEUTIQUES RETENUES PAR LA SOCIÉTÉ

La Société développe des produits d'immunothérapie agonistes ou antagonistes permettant une activation ou une régulation du système immunitaire. Ils sont destinés à lutter contre les cancers en immuno-oncologie et contre les désordres immunitaires liés aux maladies immuno-inflammatoires et à la transplantation.

EN IMMUNO-ONCOLOGIE

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, plusieurs produits d'immunothérapie du cancer ont été autorisés et sont commercialisés à l'international, notamment des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PD-L1) utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres approches.

Ces produits constituent aujourd'hui le traitement standard dans plusieurs types de tumeurs, tels que le mélanome, le cancer du poumon, le cancer du rein ou certains lymphomes, et de nouvelles générations de traitements d'immunothérapie personnalisée sont en cours de développement ou d'évaluation réglementaire.

L'environnement concurrentiel dans le domaine de l'immuno-oncologie est en constante évolution, tant en termes de produits enregistrés que d'essais cliniques en cours. Bien que la Société estime que ses produits en développement présentent des mécanismes d'action différenciés et des positionnements complémentaires aux approches existantes, aucune certitude ne peut être apportée quant à leur compétitivité à moyen ou long terme.

À ce jour, les produits développés par la Société reposent encore sur des données précliniques et cliniques limitées, et leur efficacité, leur sécurité et leur adoption par la communauté médicale et les organismes payeurs restent à démontrer dans les phases ultérieures de développement.

DANS LES MALADIES IMMUNO-INFLAMMATOIRES

Dans le domaine des maladies immuno-inflammatoires, les approches thérapeutiques reposent sur l'inhibition des réponses immunitaires pathologiques, via des immunosuppresseurs, des anticorps monoclonaux ciblant des récepteurs spécifiques (ex. : TNF α , CD20, IL23), ou encore des thérapies visant à moduler sélectivement l'activation des lymphocytes.

Le marché est largement dominé par des acteurs pharmaceutiques internationaux de premier plan, disposant d'un portefeuille de traitements déjà approuvés dans des indications telles que la polyarthrite rhumatoïde, les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), ou la sclérose en plaques. De nombreuses innovations thérapeutiques sont également en cours d'évaluation clinique, notamment dans la transplantation et les maladies auto-immunes rares.

La Société développe des candidats médicaments ciblant des mécanismes d'action différenciés (CD28, CD127...) visant à moduler sélectivement certaines voies immunitaires impliquées dans ces pathologies. Toutefois, la démonstration de leur efficacité clinique, de leur tolérance et de leur valeur ajoutée par rapport aux standards de soins établis demeure à ce jour incertaine.

Ainsi, l'environnement concurrentiel dynamique et l'incertitude sur la validation clinique et commerciale des produits en développement constituent des facteurs de risque pour la Société. En cas d'échec dans les prochaines étapes cliniques, le développement de ces produits pourrait être abandonné, avec un impact significatif sur l'activité et la situation financière du Groupe.

3.2 RISQUES LIÉS À LA STRATÉGIE DE PARTENARIAT

3.2.1 RISQUES LIÉS À LA RECHERCHE ET À LA DÉPENDANCE VIS-À-VIS DE PARTENARIATS ACTUELS ET FUTURS

3.2.1.1 Accords de licence

Afin de développer et de commercialiser des produits, la Société cherche à conclure des accords de collaboration et de licence avec des Sociétés pharmaceutiques pouvant l'assister dans le développement des médicaments et son financement. Au jour du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société a cinq accords de licence.

Un premier accord de licence pour **Tedopi® en Israël** a été signé en mai 2015 avec **Rafa Laboratories**, société pharmaceutique spécialisée en oncologie et maladies pulmonaires rares, implantée de longue date sur ce marché favorisant l'innovation. Cet accord exclusif de long-terme comprend la licence, la distribution et la vente de Tedopi® en Israël. Selon les termes de cet accord, la commercialisation et la distribution seront réalisées sur le territoire sur le long-terme. RAFA partagera à égalité avec OSE Immunotherapeutics les profits liés aux ventes de Tedopi® en Israël. Le conflit israélo-palestinien ne remet pas en cause cet accord.

Un accord de licence pour **Tedopi® en Corée** a été signé en novembre 2019 avec **Chong Kun Dang Pharmaceutical Corporation (CKD)**, société pharmaceutique implantée de longue date sur ce marché favorisant l'innovation.

Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics recevra des paiements d'étapes d'un montant total de 4,3 millions d'euros, dont 1,2 million d'euros versés à la signature et au résultat positif de l'étape 1 d'ATALANTE. Les paiements d'étape pour 3,1 millions d'euros supplémentaires sont liés à des étapes d'enregistrement et de commercialisation de Tedopi®.

L'accord prévoit également des royalties sur les ventes du produit et une marge dans le cadre du prix de transfert à un niveau légèrement inférieur à une trentaine de pourcents. L'accord porte sur le développement et la licence de Tedopi® sur le marché coréen qui représente environ 1 % du marché mondial de l'oncologie.

Un accord mondial de collaboration et de licence exclusive a été conclu en avril 2018 avec **Boehringer Ingelheim GmbH** pour développer conjointement des anticorps dirigés contre SIRPα, **BI 765063 (OSE-172)** et **BI 770371**, dans le traitement de tumeurs solides avancées. Boehringer Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la mise sur le marché de ces anticorps SIRPα. Cet accord prévoit le versement par Boehringer Ingelheim à OSE Immunotherapeutics de paiements d'étapes prédéfinies de développement, réglementaires et sur les ventes jusqu'à 1,1 milliard d'euros.

En mai 2024, un amendement a été apporté à cet accord initial de collaboration et de licence sur les programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de phase 1 dans les tumeurs solides avancées). Cet amendement prévoyait l'extension du développement de ces programmes aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).

Les deux sociétés ont également élargi leur collaboration à travers un nouveau programme préclinique dont le développement pourra être lancé par Boehringer Ingelheim pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires via l'acquisition d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting'¹ anti-PD1/cytokine développé par OSE Immunotherapeutics.

Un accord de licence mondial a été signé en avril 2021 avec **Veloxis Pharmaceuticals, Inc.** pour le développement, la fabrication et la commercialisation de pegrizeprium (**VEL-101/FR104**), antagoniste de CD28, sur le marché de la greffe et de la **transplantation d'organes**. En parallèle, OSE Immunotherapeutics conserve tous les droits pour développer pegrizeprium dans les maladies auto-immunes. Par cet accord, Veloxis développe pegrizeprium dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide. Veloxis prend en charge tous les coûts de production, de développement et de commercialisation de pegrizeprium dans les indications de transplantation.

Un accord mondial exclusif de collaboration et de licence a été signé en février 2024 avec **AbbVie** pour développer, fabriquer et commercialiser ABBV-230 dans l'inflammation chronique et sévère. Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement initial de 48 millions de dollars et pourrait recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation. Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics pourrait recevoir des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales d'ABBV-230.

La Société ne peut cependant pas garantir que ces accords mèneront à l'enregistrement de ces produits actuellement en phase de développement clinique ou préclinique.

Par ailleurs, comme dans le cas de la crise sanitaire de la Covid-19, de l'apparition d'une autre maladie contagieuse ou une autre souche d'un virus menant à une situation équivalente (confinement, paralysie totale ou partielle de l'économie et/ou du système hospitalier sous quelque forme que ce soit), la Société ne peut garantir que les projections d'étapes clés seront effectives, et par conséquent que les versements liés aux étapes clés seront versés selon le planning anticipé par la

¹ Cis-targeting: les anticorps bispécifiques ont la capacité de cibler des cellules dans une orientation de liaison cis ou trans. Dans la liaison trans, l'anticorps reconnaît deux antigènes différents, chacun exprimé sur une population de cellules distincte de l'autre, et peut lier entre elles deux populations différentes de cellules (par exemple, les cellules T « engagées »). L'anticorps bispécifique de la liaison cis cible deux antigènes exprimés sur la même cellule, permettant une activation préférentielle des types souhaités de cellules immunitaires tout en minimisant l'activation des autres cellules (Segués A. et al. International Review of Cell and Molecular Biology 2022).

Société. De même, de tels événements pourraient gravement perturber l'activité des partenaires actuels ou futurs, et notamment les empêcher d'utiliser la totalité ou une partie importante de leurs infrastructures essentielles, remettre en cause leur volonté de poursuivre les accords conclus avec la Société, arrêter les développements ou co-développements, détourner ou limiter les ressources affectées à la conduite des essais cliniques au profit d'autres programmes de recherche ou retarder le déroulement des essais cliniques qu'ils doivent assurer pour que la Société perçoive des paiement d'étape et des royautés.

De tels événements pourraient gravement perturber l'activité de la Société et avoir un effet négatif important sur ses activités y compris ses études cliniques en cours, son calendrier d'obtention des autorisations de mise sur le marché, sa situation financière et ses perspectives.

Lorsque la Société conduit des projets de recherche et commercialise ses produits dans le cadre d'accords de collaboration, certaines tâches ou fonctions clés sont sous la responsabilité de ses partenaires. Par conséquent, la Société encourt le risque qu'ils ne s'en acquittent pas correctement. Par ailleurs, les décisions peuvent être sous le contrôle de ses partenaires, ou soumises à leur approbation. La Société et ses partenaires peuvent également avoir des visions divergentes. Des échecs dans le processus de développement ou des désaccords en termes de priorité peuvent survenir et nuire aux activités conduites dans le cadre de ces accords de collaboration. La Société peut également rencontrer des conflits ou des difficultés éventuels avec ses partenaires pendant la durée de ses accords ou au moment de leur renouvellement ou de leur renégociation. La relation avec ses partenaires peut aussi connaître des aléas.

De plus, si un partenaire actuel ou futur rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ses propres produits biologiques nécessaires pour développer et fabriquer ses propres produits ou dans les autorisations réglementaires requises à cet effet, il en résulterait un retard, un arrêt ou une réorientation du partenariat qui pourrait affecter significativement l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement d'OSE Immunotherapeutics.

Tous ces événements peuvent affecter le développement, le lancement et/ou la commercialisation de certains de ses produits ou de ses produits candidats, et peuvent causer une baisse de son chiffre d'affaires et affecter défavorablement son résultat opérationnel.

En outre, la Société est confrontée aux risques commerciaux standards dans le domaine biopharmaceutique, y compris, sans que cette liste soit limitative :

- La concurrence résultant de traitements existants et/ou de nouveaux médicaments ;
- La taille du marché des indications du produit chef de file ;
- La tarification des produits et les politique de remboursement ;
- Les intérêts émanant des partenaires et investisseurs potentiels ;
- Le délai de développement de nouveaux essais cliniques ;
- La protection donnée par les brevets et la capacité à empêcher les contrefaçons.

Plus largement, la Société peut mal estimer les résultats scientifiques et médicaux des opérations de développement au moment de la conclusion d'un accord de partenariat, et donc la rémunération liée à ces partenariats, ou ne pas avoir les moyens ou l'accès à toutes les informations nécessaires pour les apprécier pleinement, notamment en ce qui concerne le potentiel des portefeuilles de recherche et développement, les difficultés liées à la production, les questions de conformité (compliance) ou le suivi de l'issue des contentieux en cours.

3.2.1.2. Accords de consortium

Afin d'obtenir un soutien financier et des collaborations scientifiques public-privé pour développer ses programmes de recherche, la Société cherche à s'inscrire dans des programmes collaboratifs sous accord de consortium. À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, plusieurs programmes sont développés dans le cadre d'accords de consortium français :

- **Lusvertikimab (OSE-127)** au sein du consortium EFFIMab, un programme préclinique et clinique de 20 millions d'euros visant à établir la preuve de concept clinique du produit dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune du côlon. EFFIMab est financé en partie par la banque publique d'investissement Bpifrance dans le programme Industrial-Strategic-Innovation (ISI). Le consortium est composé de plusieurs partenaires privés et publics.
- **BI 765063 (OSE-172)** au sein du consortium EFFI-CLIN (juillet 2017) un programme financé à hauteur de 9,2 millions d'euros visant à étudier la tolérance et l'efficacité clinique de BI 765063, nouvelle immunothérapie du cancer évaluée en monothérapie ou en combinaison dans plusieurs indications où la présence de cellules myéloïdes est un facteur de mauvais pronostic. Ce projet collaboratif est financé par le Commissariat général à l'investissement (CGI) et opéré par Bpifrance. Le consortium est composé de partenaires publics et privés. OSE Immunotherapeutics a perçu ce financement à hauteur de 7 millions d'euros ; les 2,3 millions d'euros restants étant débloqués à l'atteinte de certains critères (inclusion de patients et résultats intermédiaires de l'étude de phase 1/2, validation de l'efficacité de l'ACM de SIRPα dans l'indication choisie) et en fonction de la nature des dépenses liées à ces critères.

Dans le cadre de ces accords de consortium, en cas d'échec d'un des partenaires sans alternative possible et malgré les meilleurs efforts des autres partenaires, ceci pourrait conduire à l'échec du programme dans son ensemble.

La Société pourrait ne pas trouver de partenaires ou ne pas trouver les bons partenaires pour développer ses produits. Si elle trouve ces partenaires, ils pourraient décider de se retirer des accords. La Société pourrait également ne pas réussir à conclure de nouveaux accords sur ses autres médicaments. De plus, ses accords de collaboration et de licence existants et futurs pourraient ne pas porter leurs fruits.

Si la Société était dans l'incapacité de maintenir en vigueur ses accords de collaboration et de licence existants ou de conclure de nouveaux accords, elle pourrait être amenée à étudier des conditions de développement alternatives, y compris abandonner ou céder intégralement certains programmes, ce qui pourrait freiner, voire limiter sa croissance.

La Société ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront au développement, à la fabrication et à la commercialisation de ses produits. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations comme la Société l'anticipe. C'est pourquoi elle pourrait être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire ses produits sur certains marchés.

Par ailleurs, dans le cas de l'apparition d'une maladie contagieuse ou une autre souche d'un virus menant à une situation équivalente (confinement, paralysie totale ou partielle de l'économie et/ou du système hospitalier sous quelque forme que ce soit), les partenaires pourraient voir leur activité gravement perturbée, et notamment être empêchés d'utiliser la totalité ou une partie importante de leurs infrastructures essentielles, remettre en cause leur volonté de poursuivre les accords conclus avec la Société, arrêter les développements ou co-développements, détourner ou limiter les ressources affectées à la conduite des essais cliniques au profit d'autres programmes de recherche ou retarder le déroulement des essais cliniques qu'ils doivent assurer pour que la Société perçoive des paiements d'étape et des royalties.

Ce risque est particulièrement sensible aux risques géopolitiques, notamment en ce qui concerne les essais cliniques et les opérations de production. Un accroissement des sanctions économiques mises en place contre des pays intervenant dans ces domaines dans le cadre de crises ou conflits régionaux (conflit russo-ukrainien, conflit israélo-palestinien), tout comme une extension des crises géopolitiques et macro-économiques existantes à d'autres pays ou d'autres régions, pourraient amplifier ce risque de manière significative, pour la Société directement ou par l'impact que ce risque pourrait avoir sur ses partenaires et sous-traitants. Ceci est particulièrement applicable dans un contexte de fortes tensions commerciales entre des pays pesant sur le commerce mondial.

Ces facteurs externes pourraient avoir un impact significatif à court-terme sur la capacité de la Société à achever ses essais cliniques et, de ce fait, sur la conduite de ses activités. Dans ce contexte, bien que certains milestones pourraient être décalés de quelques mois suite au ralentissement des essais cliniques, les charges devraient également être reportées.

Par ailleurs, bien qu'elle cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration et de licence, ces restrictions pourraient ne pas offrir à la Société une protection suffisante. Ses partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres sociétés.

Pour mener à bien certaines tâches dans le cadre du développement de ses produits, la Société se repose sur un réseau d'experts scientifiques intervenant comme consultants externes, y compris des chercheurs rattachés à des institutions académiques. Pour construire et maintenir un tel réseau à des conditions acceptables, elle est confrontée à une concurrence intense. Ces collaborateurs extérieurs peuvent mettre fin, à tout moment, à leurs engagements. La Société n'exerce qu'un contrôle limité sur leurs activités. Cependant, la plupart de ces conseillers scientifiques sont également actionnaires de la Société, ou bénéficient d'un intéressement au capital sous forme de BSA, de BSPCE ou de contrats de consultant, renforçant ainsi leur intérêt au succès de la Société. D'autre part, la Société considère que ses programmes de développement dans le secteur de l'immunothérapie du cancer, son expérience dans le domaine des greffes, des maladies auto-immunes, de ses plateformes d'optimisation de produits et l'expérience et le réseau professionnels de ses dirigeants constituent des moyens d'attirer et de retenir des partenaires scientifiques de qualité.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Afin de limiter les risques liés à ses partenariats actuels et futurs, les stratégies de partenariat, de croissance et d'acquisition de nouveaux candidats sont maintenues.

3.2.1.3 Partenariats initiaux

Risques liés aux engagements hors bilan générés par l'acquisition des droits auprès de Takeda pour Memopi® et de l'INSERM pour PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104) et MD707

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Tedopi® (technologie Memopi®) auprès de la Société pharmaceutique Takeda, la Société s'est engagée à verser un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit, puis des royalties sur les ventes futures, limitées à un seul chiffre (voir Section 20 – Contrats importants).

Par ailleurs, les chercheurs d'OSE Immunotherapeutics travaillent en étroite collaboration avec les chercheurs de l'INSERM. Parfois, le résultat de leurs travaux fait l'objet de dépôt de brevet en copropriété, Effimune/OSE et l'INSERM, et font l'objet d'un contrat d'exploitation.

Trois contrats d'exploitation ont été établis avec l'INSERM du fait de recherches menées en collaboration avec des brevets déposés en copropriété pour le compte d'Effimune et de l'INSERM. Ces contrats accordent les droits d'exploitation mondiaux sur la licence de brevet pour chacun des contrats :

En octobre 2011, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM pour le projet d'anticorps monoclonal issu du clone MD707 visant l'Interleukine-7 récepteur alpha. Ces recherches communes ont fait l'objet du dépôt d'un brevet en copropriété. Ce brevet 2011 et les anticorps issus de ce brevet ont été étudiés dans différents modèles de maladies auto-immunes mais au vu des résultats, n'ont finalement pas été retenus pour la suite du développement. Ce brevet 2011 n'est donc pas exploité dans le cadre du consortium EFFIMab pour le développement du produit lusvertikimab (OSE-127) dans les maladies auto-immunes.

En mars 2013, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM pour l'anticorps pegrizeprement (VEL-101/FR104) incluant le dépôt d'un brevet en copropriété. Pour le produit pegrizeprement, l'exercice de la licence par Janssen Biotech en juillet 2016 a donné lieu à des règlements financiers auprès de l'INSERM. Suite à la signature du contrat avec Veloxis, de nouveaux règlements financiers ont eu lieu et auront lieu en fonction de l'atteinte d'étapes clés.

En août 2017, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM et l'Université de Nantes pour les anticorps anti-CLEC-1 incluant une cession de copropriété. Des recherches communes ont fait l'objet de dépôt de brevets additionnels en copropriété.

En fonction des résultats et des avancées des différents produits en copropriété, des divergences de vue et de répartition pourraient apparaître, entraînant des conflits ou des difficultés éventuels avec ces instances pendant la durée de ces accords ou au moment de leur renouvellement ou de leur renégociation. La relation avec ces instances peut aussi connaître des aléas. Plus largement, la Société peut mal estimer les résultats scientifiques et médicaux des opérations de développement au moment de la conclusion d'un contrat d'exploitation, et donc la rémunération liée à ces contrats, ou ne pas avoir les moyens ou l'accès à toutes les informations nécessaires pour les apprécier pleinement, notamment en ce qui concerne le potentiel des portefeuilles de recherche et développement, les difficultés liées à la production, les questions de conformité (compliance) ou le suivi de l'issue des contentieux en cours.

3.2.2 RISQUES LIÉS À DES CONFLITS POTENTIELS POUVANT AFFECTER LES RELATIONS DE LA SOCIÉTÉ AVEC SES LICENCIÉS

La stratégie de la Société pour certains de ses produits en développement, BI 765063/BI 770371 (accord de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim), pegrizeprement (VEL-101/FR104) (accord de collaboration et de licence avec Veloxis) et ABBV-230 (accord de collaboration et de licence avec AbbVie) est de licencier ces derniers à des laboratoires pharmaceutiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc importants pour la Société.

Or, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits développés par la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats. Par exemple, les contrats conclus avec les licenciés contiennent habituellement des clauses de prise en charge des coûts et frais qui pourraient être sujettes à interprétation ou contestation, remettant en cause le bénéfice que la Société pourrait attendre dudit partenariat. De tels conflits pourraient affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

3.3 RISQUES LIÉS A LA COMMERCIALISATION

3.3.1 RISQUES LIÉS À L'OBTENTION D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Pour obtenir l'AMM pour l'un ou plusieurs de ses produits, la Société, ou ses partenaires, devront démontrer auprès des autorités réglementaires compétentes leur qualité pharmaceutique, leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications ciblées.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- La possibilité de poursuivre l'essai pivot confirmatoire de phase 3 de Tedopi® en deuxième ligne de traitement (en septembre 2024), dernière étape clinique visant à soutenir l'enregistrement réglementaire de Tedopi® en tant que nouveau traitement standard du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique, en résistance secondaire après échec d'un checkpoint inhibiteur ;
- Le fait que la Société ou ses partenaires parviennent à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- Le fait que ses produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et
- Le fait que ses concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.
- La capacité de la FDA à mener ses opérations suites aux récentes annonces du gouvernement américain de restructuration et réduction de personnel, ce qui pourrait affecter sa capacité à collaborer avec les entreprises pharmaceutiques innovantes et à examiner et approuver efficacement les nouvelles demandes de médicaments.

De plus, les récents changements de politique et de direction au sein de la FDA ont introduit des incertitudes dans les processus d'approbation des nouveaux médicaments et thérapies. Ces changements peuvent entraîner des retards et nécessiter que la Société adapte ses stratégies de recherche et développement. Cette incertitude réglementaire pose des défis dans la planification et l'exécution des projets, ainsi que dans la sécurisation des financements et la formation de partenariats stratégiques.

Si la Société n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser ses produits. En outre, ses produits pourraient ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

3.3.2 RISQUES LIÉS À L'ABSENCE DE RÉUSSITE COMMERCIALE DES PRODUITS

3.3.2.1 Risques liés aux difficultés de pénétration de marché

Si la Société réussit à obtenir une AMM ou à trouver des partenaires commerciaux pendant la période de développement de ses produits lui permettant à terme de les commercialiser, il pourrait lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants. Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- De la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- Des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- De la survenance d'effets indésirables les postérieurs à l'AMM ;
- De l'existence d'options thérapeutiques alternatives ;
- De la facilité d'utilisation du produit, liée notamment au mode d'administration ;
- Du coût du traitement ;
- Des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- De la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- Du soutien d'experts reconnus ;
- De la compréhension de l'innovation scientifique ou de la technologie elle-même, et de la capacité à l'intégrer dans les politiques publiques, les voies réglementaires, les évaluations cliniques et les évaluations des technologies de la santé (HTA) ;
- De l'acceptation par la communauté des patients.

Une mauvaise pénétration du marché par la Société ou par ses partenaires pharmaceutiques, résultant de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Ce risque ne se présentera cependant que lorsque les produits de la Société seront enregistrés et commercialisés ou proches de la commercialisation.

3.3.2.2 Risques liés à l'environnement concurrentiel et aux évolutions technologiques

Le marché pharmaceutique se caractérise par l'évolution rapide des technologies, la prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions académiques et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments, dont des produits d'immunothérapie dans le cancer et dans les maladies auto-immunes. Si la Société obtient l'AMM de l'un de ses produits, il pourrait entrer en concurrence avec un certain nombre de thérapies établies. Ce produit pourrait aussi concurrencer un certain nombre de thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées, telles que les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux, la thérapie cellulaire, la thérapie génique, les inhibiteurs de point de contrôle.

Tedopi®, pegrizepurment (VEL-101/FR104), lusvertikimab (OSE-127), BI 765063 (OSE-172) et BI 770371, OSE-279 sont des médicaments « First-in-class », qui n'ont pas d'équivalent actuellement sur le marché. D'autres sociétés, en particulier les grands laboratoires pharmaceutiques, développent également des First-in-class dont certains ciblent le système immunitaire de manière similaire et ont donc le potentiel de concurrencer la Société sur les marchés visés.

Un grand nombre des concurrents de la Société développant des thérapies anticancer bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de recherche, d'accès aux patients dans les essais cliniques, de fabrication et de commercialisation beaucoup plus importantes que celles de la Société. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques ont une bien plus grande expérience que la Société de la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des Sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie, peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables. Toutes ces Sociétés sont également susceptibles de concurrencer la Société pour acquérir des droits sur des produits prometteurs, ainsi que sur d'autres technologies complémentaires.

Le produit Tedopi®, via des néoépitopes sélectionnés et optimisés à partir de cinq antigènes tumoraux, vise d'autres cancers exprimant les mêmes antigènes tumoraux pouvant bénéficier de ce produit d'immunothérapie T spécifique. Ainsi, Tedopi® ne s'opposera pas forcément aux autres techniques existantes ou en cours de développement par d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique (comme les inhibiteurs de points de contrôle), mais dans certains cas, pourrait entrer dans des combinaisons thérapeutiques pertinentes dans ce domaine innovant de l'immunothérapie.

Enfin, la Société ne peut garantir que ses produits :

- Obtiennent les autorisations réglementaires ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- Restent concurrentiels face à d'autres produits développés par ses concurrents et qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- Restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production et leur commercialisation ;
- Soient un succès commercial ; ou
- Ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par des concurrents.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

La Société estime que le risque concurrentiel est relativement élevé pour son activité, en particulier compte tenu de la taille de certains de ses concurrents potentiels. La problématique concurrentielle est intégrée dans les choix de développement de la Société, c'est pourquoi elle surveille avec attention le développement des médicaments concurrents. Le fait par exemple que les traitements oncologiques peuvent se combiner les uns aux autres (inhibiteurs de points de contrôle, combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle, de chimiothérapie, de thérapies ciblées, d'immunothérapies agissant sur des cibles différentes ou sur des acteurs cellulaires différents) permet de limiter le risque de concurrence car le développement d'un médicament ne rend pas pour autant un autre médicament sans intérêt.

Risque de développements cliniques en combinaison :

La combinaison de plusieurs traitements est couramment utilisée pour le traitement du cancer, en particulier pour des pathologies difficiles à traiter et à fort besoin médical insatisfait. La Société développe actuellement :

- Tedopi®, en association avec Keytruda®, en phase 2 en traitement de maintenance dans le cancer de l'ovaire, un essai mené sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie, ARCAGY-GINECO ;
- Tedopi®, en association avec Opdivo®, en phase 2 dans le cancer du poumon non à petites cellules : un essai mené sous la promotion de la fondation italienne en oncologie, FoRT ;

- Tedopi®, en association avec une chimiothérapie, en phase 2 dans le cancer du pancréas, un essai mené sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie, GERCOR.
- Tedopi®, en association avec OSE-279, en phase 1/2 en première ligne du CPNPC.

OSE Immunotherapeutics pourrait développer d'autres candidats-médicaments, en association avec un ou plusieurs traitements anticancéreux actuellement approuvés ou en cours de développement. Il se peut que les patients ne soient pas en mesure de tolérer l'association des candidats-médicaments de la Société avec d'autres traitements. Si un ou plusieurs candidats-médicaments de la Société venaient à être développés ou à recevoir une approbation de commercialisation ou à être commercialisés pour être utilisés en association avec d'autres traitements existants, OSE Immunotherapeutics et ses partenaires resteraient exposés aux risques que l'EMA, la FDA ou d'autres autorités réglementaires étrangères similaires puissent retirer l'approbation du traitement utilisé en association avec un candidat-médicament de la Société ou que des problèmes liés à l'innocuité, l'efficacité, la fabrication ou l'approvisionnement surviennent avec ces traitements existants. Si ces problèmes survenaient, la stratégie de valorisation des candidats-médicaments de la Société en association serait remise en question ce qui impacterait défavorablement de manière significative la capacité de la Société à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.]

3.3.3 RISQUES LIÉS À L'ÉVOLUTION DES POLITIQUES DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS

Une fois commercialisés, l'acceptation par le marché des produits de la Société dépendra, en partie, du taux auquel les caisses publiques d'assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d'assurance maladie et autres tiers-payants chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir le remboursement des produits et des protocoles de traitement coûteux. Ce risque se trouve actuellement accru en Europe du fait de la crise budgétaire de certains États et, plus généralement, de la faible croissance économique.

La capacité de la Société à commercialiser ses produits avec succès dépendra en partie de la fixation, par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux États-Unis, de taux de remboursement suffisants de ses médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers-payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts mis en place par les prestataires de soins et les organismes de remboursement et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter les résultats opérationnels de la Société de manière défavorable. Elle pourrait ainsi ne pas obtenir de remboursement satisfaisant pour ses produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas la Société serait dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

3.4 RISQUES LIÉS AUX BESOINS EN CAPITAL

3.4.1 RISQUES LIÉS À DES FINANCEMENTS COMPLÉMENTAIRES INCERTAINS

Après la signature du contrat de partenariat avec AbbVie et de l'aide i-Démo octroyée sur Tedopi®, la Société dispose de la trésorerie nécessaire² à la poursuite de ses activités jusqu'en 2027, lui permettant de financer la poursuite de ses programmes cliniques et précliniques (Tedopi® ; OSE-279, ABBV-230 ; CLEC-1 ; Pegrizeprium (VEL-101/FR104) dont le développement en transplantation est pris en charge dans le cadre de l'accord de collaboration et de licence avec Veloxis ; Lusvertikimab (OSE-127) dont le développement est en partie pris en charge jusqu'en phase 2 dans le cadre du consortium EFFIMab ; BI 765063 (OSE-172), dont le développement est pris en charge dans le cadre de l'accord de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim et du consortium EFFI-CLIN prenant en charge plusieurs étapes de développement et un programme clinique prévu jusqu'en phase 2).

Les financements ainsi que l'échéancier de remboursement des prêts et avances remboursable dont dispose la société sont détaillés en note 5 des états financiers consolidés.

En date du 27 avril 2023, la Société a signé un contrat de financement avec la Société VESTER FINANCE sous la forme d'une ligne de financement en fonds propres (communément appelée *equity line*) pour un volume maximal représentant jusqu'à 14,8 % du capital de la Société. Cette ligne de financement se matérialise au travers de l'exercice de 2.800.000 BSA. La parité est de 1 BSA pour 1 action, dont l'exercice est à la main de Vester Finance avec une décote maximale de 6% sur le plus petit cours moyen quotidien pondéré par les volumes sur la période des deux séances de bourse précédant chaque émission. Ce financement a permis une augmentation de capital de 11,6 millions d'euros fin septembre 2023 (avec un prix d'émission des actions nouvelles égal au cours de bourse d'OSE Immunotherapeutics à la date de signature du contrat avec Vester Finance le 27 avril 2023, sans décote par rapport à ce cours de référence, conformément aux modalités prévues dans ledit contrat).

Pour compléter ses ressources financières, OSE Immunotherapeutics a signé, le 27 septembre 2023, une extension de cette ligne de financement avec VESTER FINANCE aux mêmes conditions.

Cette extension, approuvée par le Conseil d'administration du 27 septembre 2023 agissant sur délégation de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, porte sur un maximum de 900 000 actions de la Société, représentant un maximum de 4,16 % du capital social, que Vester Finance s'est engagée à souscrire à sa propre initiative sur une période maximale de 24 mois, sous réserve de certaines conditions contractuelles usuelles.

80 000 actions ont été émises en 2024 dans le cadre de la ligne de financement avec Vester Finance³.

Les parties ont conclu un avenant le 26 mars 2025 selon lequel les 880 000 bons de souscription d'actions restants et précédemment accordés à Vester pourront être exercés pendant une période supplémentaire de 12 mois dans les mêmes

² Ces hypothèses de financement tiennent compte d'une potentielle augmentation de capital en lien avec les BSA émises auprès de Vester Finance et de l'obtention de Milestones conformément à l'avancées des programmes cliniques et précliniques.

³ Il convient de corriger une imprécision figurant dans le communiqué de presse du 26 mars 2025, qui mentionnait à tort qu'aucune action n'avait été émise en 2024 dans le cadre de la ligne de financement avec Vester Finance. En réalité, 80 000 actions ont été émises au cours de l'exercice 2024. Cette rectification ne remet pas en cause les informations financières communiquées et n'a pas d'incidence significative sur les états financiers.

conditions⁴. Le nombre d'actions émises dans le cadre de cet accord et admises aux négociations fait l'objet de communications sur le site internet de la Société.

Sur la base du cours moyen pondéré des trois derniers mois au 15 avril 2025, cela permettrait de lever un montant de 5,2 millions d'euros d'ici le 26 mars 2026.

La Société a également reçu le soutien de la Région Pays de la Loire en avril 2023 au travers d'une ligne de financement sous forme d'un prêt Redéploiement d'un montant de 1,5 million d'euros, assorti d'un taux d'intérêt de 2 %, avec deux ans de différé global de remboursement de capital et 4 annuités de remboursement.

La société a également mis en place un financement en avril 2023 à travers un pool bancaire (CIC, Crédit Mutuel, BNP Paribas) : un PGE Résilience d'un montant de 1,3 million d'euros assorti d'un taux d'intérêt pouvant aller jusqu'à 2%, avec un remboursement in fine à 12 mois (sous réserve de remplir les formalités liées au PGE Résilience relatives à l'impact de la guerre en Ukraine sur l'activité de la Société) et un prêt global de 1 million d'euros, assorti d'un taux d'intérêt de 4%, avec un remboursement sur 36 mois.

Un financement de 1,5 million d'euros a été accordé par Bpifrance en juin 2023 pour le développement d'un test diagnostique compagnon pour le vaccin Tedopi® dans le cancer du poumon non à petites cellules.

En avril 2024, la Société a également reçu un financement non dilutif pouvant aller jusqu'à 8,4 millions d'euros de Bpifrance dans le cadre de l'appel à projets « i-Démo » du plan France 2030 dont l'objectif est le développement d'entreprises industrielles sur les marchés porteurs, créateurs de valeur et de compétitivité pour notre économie et contribuant aux transitions énergétiques, écologique et numérique. Cette aide vise à soutenir l'essai clinique de phase 3 d'enregistrement du vaccin Tedopi® contre le cancer du poumon.

Au-delà des produits en phase préclinique ou clinique, la Société considère que compte tenu de son activité, elle pourra, dans le futur, avoir besoin d'obtenir de nouvelles sources de financement pour financer ses essais cliniques et sa croissance à long terme, en particulier par le biais d'accords possibles comprenant des paiements d'étape en relation avec ses programmes en développement qui pourront être licenciés à des partenaires, la signature de partenariats industriels et commerciaux et, le cas échéant, de nouvelles augmentations de capital.

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, aucun des produits de la Société n'a été mis sur le marché au titre du AMM et n'a donc généré de chiffre d'affaires commercial. La capacité de la Société à générer du profit viendra de sa capacité à obtenir rapidement des AMM au plan international, afin de commercialiser avec succès ses produits, seule ou en partenariat.

La Société prévoit que ses sources de revenus pour les quatre prochaines années seront :

- Revenus liés à la réalisation de paiements d'étapes dans le cadre des partenariats actuels ;

⁴ Ces conditions sont décrites dans le communiqué de presse de la Société du 27 avril 2023. Les actions seront en conséquence émises sur la base du plus petit cours moyen quotidien pondéré par les volumes sur la période des deux séances de bourse précédant chaque émission, diminué d'une décote maximale de 6 %, dans le respect de la règle de prix et du plafond fixes par l'assemblée Générale. Aux termes de la délégation octroyée par l'assemblée générale, le prix d'émission des actions doit être « au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale ».

- Revenus liés à la signature de nouveaux partenariats ;
- Versements effectués par des futurs partenaires au titre de certains contrats ; et
- Subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt.

La Société ne peut garantir qu'elle génèrera dans un avenir proche des revenus provenant de la vente de produits permettant d'atteindre la rentabilité. L'interruption de l'une de ces sources de revenus, ou une crise sanitaire, géopolitique ou macro-économique d'ampleur mondiale, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Ceci aurait un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

Afin d'y faire face, la Société pourrait alors signer des accords de partenariat plus en amont en fonction du développement, des résultats et des perspectives de ses différents projets. Ces partenariats permettraient alors de générer des revenus complémentaires pour finaliser ses essais précliniques et cliniques, ou entraîneraient une redéfinition de l'allocation des besoins de financement de la Société en fonction de la potentialité des produits en développement clinique.

OSE Immunotherapeutics pourra également faire appel aux investisseurs et au marché selon ses besoins de développement et en fonction des circonstances économiques favorables. Elle pourra également bénéficier d'aides publiques dans le cadre de consortium de soutien à l'innovation, à titre d'exemple le consortium EFFIMab sur le programme lusvertikimab (OSE-127), le consortium EFFI-CLIN sur le programme BI 765063 (OSE-172), ou encore l'aide i-Démo pour le Tedopi®.

Les besoins futurs en capitaux dépendront de nombreux facteurs qui échappent largement au contrôle de la Société, tels que :

- Des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de développement ;
- Des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- Des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- Des coûts pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure, dans les délais envisagés et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de ses produits ;
- Des coûts supplémentaires pour la commercialisation en propre de certains de ses produits, si la Société décidait d'assurer elle-même cette commercialisation ; et
- Des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Les perturbations des chaînes d'approvisionnement mondiales, accompagnées de tensions sur le marché du travail, et la hausse des prix de l'énergie se traduisent également par une hausse de l'inflation notamment aux États-Unis, où un vaste plan de relance budgétaire a fortement stimulé la demande. L'Europe et les pays émergents sont aussi confrontés à des pressions inflationnistes, avec potentiellement un impact durable sur l'inflation, le pouvoir d'achat des consommateurs et in fine sur l'activité économique. Un accroissement des sanctions économiques mises en place contre des pays intervenant dans ces domaines dans le cadre de crises ou conflits régionaux (conflit russo-ukrainien, conflit israélo-palestinien), pourrait amplifier ce risque de manière significative, tout comme une extension des crises géopolitiques existantes à d'autres pays ou d'autres régions sont susceptibles d'accentuer certains de ces déséquilibres. En Europe, par exemple, les prix du gaz et des matières premières ont fortement augmenté et demeurent très volatils, ce qui peut contribuer

également à la hausse des coûts de production et à l'inflation. Ceci est particulièrement applicable dans un contexte de fortes tensions commerciales entre des pays pesant sur le commerce mondial.

Comme la plupart des entreprises, la Société est impactée par les taux d'inflation supérieurs aux moyennes long terme, entraînant une augmentation du prix des produits, matières premières et consommables dont elle a besoin, tout comme les coûts des prestations facturées par ses prestataires et sous-contractants pour réaliser ses activités de R&D. Cela représente une augmentation conséquente des dépenses de la Société non compensée par des revenus ni par une refacturation possible sur d'autres acteurs, ni sur les prix des médicaments de la Société puisqu'elle n'en commercialise pas à ce jour.

En tant que société de biotechnologie européenne avec des actifs allant jusqu'à la phase 3, la Société est moins directement exposée aux tarifs de fabrication et d'importation imposés par les États-Unis. Cependant, les implications économiques plus larges de ces politiques ont créé une certaine volatilité sur les marchés boursiers, avec un resserrement de l'accès au financement et des fluctuations de la confiance des investisseurs. Cela rend plus difficile la sécurisation de capitaux pour les initiatives de recherche et développement.

La Société ne peut garantir que des fonds supplémentaires seront mis à sa disposition lorsqu'elle en aura besoin et, le cas échéant, que lesdits fonds seront disponibles à des conditions acceptables. A cet égard, les augmentations globales des taux d'intérêt peuvent affecter la disponibilité des capitaux dans l'industrie de la biotechnologie. Les investisseurs peuvent préférer déployer leur capital disponible vers des produits financiers moins risqués que l'investissement dans l'industrie de la biotechnologie. L'accès de la Société au capital peut en être affecté négativement.

Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait notamment devoir :

- Retarder, réduire, voire supprimer des programmes de développement ;
- Obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la forcer à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou de ses produits, droits auxquels elle n'aurait pas renoncé dans un contexte différent ;
- Acquérir des licences ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins attrayants pour elle que ceux qu'il aurait été possible d'obtenir dans un contexte différent ; ou
- Envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre Société.

La facilité dont disposera la Société pour sécuriser des éventuels financements complémentaires dépend en grande partie de sa situation financière historique, actuelle et future. Or à cet égard, depuis sa création et jusqu'à ce jour, la Société a majoritairement dégagé des pertes opérationnelles.

La Société a réalisé un bénéfice opérationnel de 43,7 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2024, et elle anticipe des potentielles pertes opérationnelles au cours des prochaines années, en relation avec ses activités de développement, et en particulier du fait de la poursuite de ses investissements dans le développement de ses médicaments (fabrication des lots et conduite des essais cliniques).

De plus, dans la mesure où la Société pourrait lever des capitaux par émission d'actions nouvelles ou d'autres instruments financiers pouvant donner accès à terme au capital de la Société, la participation des actionnaires pourrait être diluée.

La Société n'exclut pas de procéder à une nouvelle levée de fonds auprès d'investisseurs qualifiés ou plus largement auprès du marché en fonction des opportunités de marché.

Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait également comprendre des conditions restrictives.

A titre d'exemple, la Société a signé le 15 février 2021 un contrat de financement avec la Banque Européenne d'Investissement portant sur un montant maximum de 25 millions d'euros. La première tranche de 10 millions d'euros, non assortie de condition et dont OSE Immunotherapeutics a demandé le versement courant juin 2021, a permis d'élargir le développement clinique de Tedopi®, évalué en combinaison avec un inhibiteur de point de contrôle, à des nouvelles indications de cancer. L'accord de prêt est complété par un accord d'émission de BSA en faveur de la BEI pour les deux premières tranches du financement, en particulier l'émission de 850 000 BSA au titre du tirage de la première tranche, qui est survenu le 8 juillet 2021 et entraîne un effet dilutif pour les actionnaires en cas d'exercice. L'accord prévoit également une clause d'anti-dilution de la BEI lui permettant de se maintenir à 4,44% du capital en cas d'augmentation de capital ultérieure (après application d'une franchise de 1.500.000 actions et tant que le cours de l'action est inférieur à 20 euros).

Suite à la réalisation d'étapes définies dans le contrat avec la BEI, la Société a tiré la deuxième tranche de 10 millions d'euros. L'accord de prêt est complété par un accord d'émission de BSA en faveur de la BEI de 550.000 BSA (soit 2,97 % du capital social sur une base non diluée). La clause d'anti-dilution présentée ci-dessus s'applique également pour cette deuxième tranche. En conséquence, la dilution ci-dessus pourrait être encore plus importante, si la Société venait à réaliser des augmentations de capital amenant à devoir émettre des BSA complémentaires, et donc un droit à des actions supplémentaires, pour la BEI. En pratique, suite aux émissions de titres intervenus au sein de la Société (émission d'instruments d'intéressement aux salariés et mandataires sociaux et la ligne de financement de Vester), la franchise n'est aujourd'hui plus applicable, de sorte que la Société devra émettre des BSA supplémentaires à la BEI pour honorer ces clauses d'anti-dilution. Le montant de BSA et les conditions supplémentaires applicables à ces BSA dépendront de la date d'émission retenue.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société, ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

La Société intègre le risque de financement dans ses problématiques de gestion. La signature de partenariats comprenant des paiements à la signature ainsi que tout au long du développement du produit, mais aussi des redevances sur les ventes, vise à diminuer, avec le temps, le risque de financement et son besoin de recourir au financement par le capital. Néanmoins, la Société considère que son exposition à l'environnement économique et boursier reste substantielle.

A la date du dépôt et prenant en compte les éléments décrits ci-dessus, la Société considère être en capacité de financer ses dépenses d'exploitation courante jusqu'au premier trimestre 2027.

A la date du dépôt du Document d'Enregistrement Universel, compte tenu du récent partenariat signé avec AbbVie et de l'aide octroyée par Bpifrance, OSE Immunotherapeutics a renforcé sa visibilité financière et considère que sa trésorerie disponible à la date du présent Document d'Enregistrement Universel lui permet donc de financer ses dépenses d'exploitation courante au-delà des 12 prochains mois.

La Société entend par ailleurs bénéficier des aides publiques existantes et notamment du crédit d'impôt.

Afin d'accélérer le développement de ses produits et couvrir ses besoins de financement, la Société pourrait réaliser des opérations de levées de fonds, sur la base de la délégation en cours conférée par l'Assemblée générale du 19 juin 2024 ou suite à la prochaine délégation de l'Assemblée générale du 25 juin 2025.

La Société pourrait faire appel à différentes sources de financement, soit via des investisseurs lors d'une opération sur les marchés financiers ou par le biais de placements privés, soit à des aides publiques, soit à des nouveaux accords industriels sur les produits du portefeuille. Cette source additionnelle de financement servirait à financer la croissance de la Société pour de nouveaux projets ou de nouvelles indications sur ses produits actuels.

3.4.2 RISQUES LIÉS À L'ACCÈS AUX SUBVENTIONS PUBLIQUES ET AU CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE

Depuis le début de ses activités, la Société a bénéficié de financements publics de dépenses de recherche (cf. note 5 des états financiers 2023) pour financer ses activités. OSE Pharma, devenue OSE Immunotherapeutics, a reçu 675 K€ au titre du Crédit Impôt Recherche pour l'exercice 2015, 2 645 K€ pour l'exercice 2016, et 2 940 K€ pour l'exercice 2017, 4 487 K€ au titre de l'exercice 2018, 3 059 K€ au titre de l'exercice 2019, 5 120 K€ au titre de 2020, 4 344 K€ au titre de 2021, 5 432 K€ au titre de 2022, 5 785 K€ au titre de 2023 et devrait recevoir 5 302 K€ au titre de 2024.

Le crédit d'impôt recherche est une des sources de financement. La Société ne peut pas être assurée qu'elle aura accès à ce financement, ou qu'il sera maintenu dans le futur. Cette source pourrait en effet être remise en cause par un changement de réglementation ou par une vérification des services fiscaux qui conduirait à une réduction des montants reçus ou à recevoir, alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Compte-tenu de l'état avancé des programmes de développement de la Société, et de la part restreinte que représentent et représenteront ces aides par rapport au budget global de la Société, le risque est limité.

3.4.3 VALORISATION DES ACTIFS INCORPORELS ET TESTS DE DÉPRÉCIATION

La Société OSE Immunotherapeutics, suite à l'opération d'acquisition par voie de fusion-absorption de la Société OSE Pharma avec Effimune, a reconnu des actifs incorporels à son bilan. Dans le cadre des prochains arrêtés comptables de la Société, une évolution défavorable des activités, des prévisions d'activité et des hypothèses de flux de trésorerie actualisés, pourrait se traduire par la constatation de pertes de valeur susceptibles d'avoir des impacts significatifs sur les résultats d'OSE Immunotherapeutics. Ces tests seront effectués dès lors que des événements ou des circonstances indiquent qu'une réduction de valeur est susceptible d'être intervenue et au minimum une fois par an.

Ces tests ont été effectués à la clôture de l'exercice 2024 et n'ont pas donné lieu à la comptabilisation d'une dépréciation.

3.4.5 RISQUES DE DILUTION

BSPCE, BSA et actions gratuites

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et employés participant de manière significative au développement du Groupe, le Groupe a, depuis sa création, émis et attribué des BSPCE, des BSA et des actions attribuées gratuitement.

Au 31 décembre 2024, les BSPCE, BSA et actions gratuites en cours de validité donnaient à leurs titulaires le droit de souscrire, sous certaines conditions, à 3.680.853 actions.

A la date de publication du présent rapport, les BSPCE, BSA et actions gratuites en cours de validité donnent à leurs titulaires le droit de souscrire, sous certaines conditions, à 3.268.968 actions.

Afin de couvrir les besoins de financements futurs, le Groupe envisage ou pourrait envisager des solutions de financements dont les formes suivantes, et ses actionnaires existants pourraient en conséquence voir leur participation diluée :

- Un endettement, simple ou obligataire, convertible ou non ;
- Des émissions de titres de capital immédiat ou différé (de type BSA préfinancés) ; et/ou

- Des levées de fonds pouvant prendre la forme de futures augmentations de capital (réservées ou non) auprès de ses actionnaires historiques mais aussi de nouveaux investisseurs, avec ou sans instruments dilutifs attachés.

Tableau de dilution

Les tableaux de dilution au 31 décembre 2024 et à la date du présent rapport figurent au paragraphe 19.1.4 du présent rapport.

3.4.6 RISQUES LIÉS AU RÉGIME DE CONTRÔLE DES INVESTISSEURS ÉTRANGERS EN FRANCE

Tout investissement (i) par (a) une personne physique de nationalité étrangère, (b) une personne physique de nationalité française qui n'est pas domiciliée en France au sens de l'Article 4 B du Code général des impôts, (c) une entité de droit étranger, et (d) une entité de droit français contrôlée par une ou plusieurs personnes ou entités visées aux points (a) à (c), (ii) qui aurait pour conséquence (a) d'acquérir le contrôle, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, d'une société française, (b) d'acquérir tout ou partie d'une branche d'activité d'une société française, ou (c) pour les personnes physiques qui ne possèdent pas la nationalité d'un État membre de l'Union européenne ou d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen ayant conclu un accord d'assistance administrative mutuelle avec la France et/ou qui ne sont domiciliées dans aucun de ces États, ou pour les personnes morales dont au moins l'un des membres de la chaîne de contrôle ne relève pas du droit de l'un de ces États ou n'en possède pas la nationalité et/ou n'y est pas domicilié, de franchir le seuil de 10 % des droits de vote d'une société française et (iii) dont les activités portent, même à titre occasionnel, la recherche et le développement de technologies dites critiques, telles que les biotechnologies, et considérées comme essentielles à la protection de la santé publique, nécessite l'autorisation préalable du Ministre de l'Économie. Pour tout investissement dans des activités couvertes par la procédure de contrôle des investissements étrangers, l'investisseur concerné devra obtenir une autorisation préalable de la part du ministère de l'Économie.

Si un investissement nécessitant l'autorisation préalable du ministre de l'Économie a été réalisé sans autorisation, le ministre de l'Économie peut annuler la transaction ou enjoindre à l'investisseur concerné (éventuellement sous astreinte) (i) de déposer une demande d'autorisation, (ii) de rétablir à ses frais la situation antérieure ou (iii) de modifier l'investissement. En outre, le Ministre peut imposer des engagements et des conditions à l'investisseur (y compris des engagements de comptes-rendus réguliers). L'investisseur concerné pourrait également être déclaré pénalement responsable et s'exposer à des sanctions, y compris l'exclusion de tout contrat public ou une amende dont le montant ne peut excéder la plus élevée des sommes suivantes : (i) le double du montant de l'investissement concerné, (ii) 10 % du montant du chiffre d'affaires annuel hors taxes de la Société et (iii) 5 millions d'euros (pour une personne morale) ou 1 million d'euros (pour une personne physique).

L'application de ces règlements pourrait constituer un frein potentiel aux investissements réalisés par des investisseurs situés en dehors de l'Espace économique européen et pourrait donc limiter l'accès de la Société à certaines sources de financement. Il est également difficile de prévoir si cette réglementation aura un impact sur la volatilité du prix des actions de la Société.

3.5 RISQUES LIÉS AU DROIT DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

3.5.1 RISQUES LIÉS À UNE PROTECTION INCERTAINE DES BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

OSE Immunotherapeutics détient directement et indirectement au travers de sa filiale à 100%, la Société OSE Pharma International, les droits mondiaux sur sa technologie d'immunothérapie T spécifique contre le cancer.

La Société a obtenu le statut de médicament orphelin pour Tedopi® aux États-Unis en 2013 dans le cancer du poumon non à petites cellules chez les patients exprimant positivement le marqueur HLA-A2. Cette technologie dirigée contre cinq antigènes tumoraux bénéficie d'une protection étendue dans le cadre de ce statut orphelin américain conférant 7 ans de protection après l'AMM. Les antigènes tumoraux qu'elle couvre étant présents notamment dans d'autres cancers, les applications cliniques de la technologie de la Société permettent des développements dans ces différents types de cancer ou selon différentes combinaisons avec d'autres produits.

La Société est, avec OPI (sa filiale détenue à 100%), propriétaire des droits mondiaux sur Tedopi® et elle détient 4 familles de brevets.

Par ailleurs, elle détient directement les droits de propriété intellectuelle sur 5 familles de brevets pour peggrizeprumant (VEL-101/FR104), 4 familles de brevets pour lusvertikimab (OSE-127), 7 familles de brevets pour BI 765063 (OSE-172). L'état plus détaillé de tous les brevets est développé dans le paragraphe 5.5 du présent Document d'Enregistrement Universel.

La capacité à se protéger en cas de procès portant sur des brevets représente un risque significatif, notamment dans les cas où la propriété intellectuelle ne serait pas suffisamment protégée ou si les produits portaient atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'un concurrent. Par conséquent, la Société s'efforcera de déposer toutes les demandes de brevets nécessaires afin de protéger au mieux les produits et les technologies qu'elle développe. En outre, elle veillera au maintien de normes de confidentialité très strictes et à l'application des accords de confidentialité conclus avec ses salariés et toutes les parties avec qui elle collabore pour protéger les secrets inhérents à son activité.

Il est important pour la réussite de l'activité de la Société, que celle-ci et ses concédants et concessionnaires de licences, soient en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets et ses droits de propriété intellectuelle en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays. Il ne peut être exclu que :

- Les brevets accordés ou licenciés à ses partenaires ou à elle-même soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- L'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société de ses concurrents ; ou
- Des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire ses bénéfices et ne pas lui apporter la protection recherchée. Les concurrents pourraient contester avec succès les brevets de la Société, qu'ils aient été délivrés ou

licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue de ces brevets. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

Par ailleurs, certains pays peuvent envisager d'accorder des licences obligatoires à des tiers sur des brevets protégeant les produits princeps, ce qui limite la valeur de la protection brevetaire accordée à ces produits.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un de ses brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Ces risques sont d'autant plus élevés pour la Société compte tenu de ses capacités financières et humaines limitées. Afin de limiter ce risque, le processus de gestion des brevets et des droits de la Société a été structuré et organisé.

3.5.2 RISQUES LIES A LA MISE EN JEU DE LA RESPONSABILITE EN PARTICULIER EN MATIERE DE RESPONSABILITE DU FAIT DES PRODUITS

La Société est exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais cliniques, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des Sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce peu ou pas de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue. Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation de ses produits et plus généralement nuire à ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. La Société pourrait également faire l'objet de poursuites civiles ou pénales, l'image de la Société serait alors altérée. Afin de limiter ce risque, la Société a souscrit des polices d'assurances détaillées dans la présente section et prendra les assurances nécessaires lors de l'avancement de ses produits.

L'activité de la Société est soumise à un cadre réglementaire de plus en plus contraignant. Ce cadre réglementaire peut lui-même être impacté en raison des mesures prises au regard de l'épidémie de Covid-19 ou toute épidémie de nature équivalente, qui pourraient obliger la Société à modifier les modalités de ses essais cliniques, retarder les interactions nécessaires avec les autorités locales, les comités d'éthique ou d'autres organismes importants et tiers cocontractants ou modifier les critères retenus par les autorités de santé pour accepter les données provenant d'essais cliniques menés dans ces zones géographiques touchées.

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes et du public qui exigent davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments ou à l'exercice de leur activité. Par ailleurs, les mesures d'incitation à la recherche se trouvent réduites.

Les autorités de santé, et notamment la FDA aux États-Unis, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences ont réduit le nombre de produits autorisés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Dans la mesure où de nouvelles réglementations entraînent des contraintes additionnelles à l'exercice de l'activité, une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limitent la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et médicale et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Par ailleurs, toute étude clinique est soumise à l'accord préalable des autorités de santé des pays dans lesquels il est prévu de mener l'étude et de comités d'éthique ; un avis négatif pourrait entraver ou stopper le programme de développement clinique de la Société. De même, la Société réalise dans le cadre des études menées, un suivi des données et de la sécurité qui pourrait le cas échéant, conduire la Société à décider de l'arrêt prématuré, définitif ou non, du développement des produits.

De plus, en fonction des informations qui leur seraient communiquées en cours d'étude, notamment sur la survenue d'événements indésirables graves, les autorités de santé pourraient décider de la suspension ou de l'arrêt prématuré de l'étude.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

3.5.3 RISQUES LIÉS À DES BREVETS ET DES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE DÉTENUS PAR DES TIERS

L'essor de l'industrie des biotechnologies et la multiplication du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que les produits de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle. En général, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date des demandes de priorité. Aux États-Unis, certaines demandes de brevet ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même. Par ailleurs, toujours aux États-Unis, les brevets peuvent être accordés sur la base de leur date d'invention, selon la règle du « premier inventeur – premier déposant », ce qui n'entraîne pas toujours la délivrance d'un brevet à la partie qui a été la première à déposer la demande. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent des années plus tard. C'est pourquoi la Société ne peut être certaine que des tiers n'aient pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par ses propres demandes de brevet ou celles de ses partenaires. Dans un tel cas, la Société pourrait avoir besoin d'obtenir des licences sur les brevets de ces tiers (licences qui pourraient ne pas être obtenues à des conditions raisonnables, voire pas du tout), cesser la production et la commercialisation de certaines lignes de produits ou développer des technologies alternatives.

Tout litige ou revendication intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation. Certains de ses concurrents disposant de ressources plus importantes que les siennes pourraient être capables de mieux supporter qu'elle les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter la faculté de la Société à poursuivre son activité. Plus spécifiquement, des litiges sur la propriété intellectuelle pourraient l'obliger à :

- Cesser de vendre ou utiliser l'un de ses produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée, ce qui pourrait réduire ses revenus ;
- Obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire pas du tout.

Les activités de veille active en matière de propriété intellectuelle concourent à limiter ce risque.

3.6 RISQUES LIÉS A L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

3.6.1 RISQUES DE PERTE DES COLLABORATEURS CLÉS ET DE NE PAS ÊTRE EN MESURE D'ATTIRER DE NOUVELLES PERSONNES QUALIFIÉES

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise des membres de son équipe dirigeante et du Directeur général. Bien que la Société ait conclu une assurance dite « homme clef », l'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs, notamment, en la privant du savoir-faire de ces personnes et de leurs capacités techniques.

Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que la Société s'étendra dans les domaines qui nécessiteront un surcroît de compétences. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir un personnel scientifique, technique et de gestion hautement qualifiée. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société doit rester vigilante d'attirer ou de retenir un personnel clé à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

L'incapacité de la Société à attirer et retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

3.6.2 RISQUES LIÉS A LA GESTION DE LA CROISSANCE DE LA SOCIÉTÉ

Le développement de la Société dépend notamment de sa faculté à gérer sa croissance et ses ressources internes. Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

A cet effet, la Société devra notamment :

- Former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés croissant ;
- Anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- Augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existante ;
- Gérer la sous-traitance de la production de ses médicaments développés ; et
- Gérer des accords de partenariats avec les partenaires industriels de la Société en charge de poursuivre le développement clinique et la commercialisation des produits de la Société.

Pour faire face à la demande dans le délai convenu avec ses futurs partenaires, la Société pourrait avoir besoin de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

3.6.3 RISQUES LIES AUX POLITIQUES COMMERCIALES NATIONALES ET DROITS DE DOUANES

Les évolutions des politiques commerciales, y compris l'imposition de nouveaux droits de douane ou de restrictions commerciales, pourraient affecter la chaîne d'approvisionnement mondiale de l'industrie biotechnologique. L'activité de la Société repose sur la circulation transfrontalière de matières premières spécialisées, d'équipements de laboratoire, de produits pharmaceutiques, de talents et de services, qui peuvent être soumis à des fluctuations réglementaires ou de coûts en raison de l'évolution des politiques commerciales nationales.

Les perturbations logistiques, l'augmentation des coûts ou les retards liés au commerce international pourraient avoir un impact sur nos délais de recherche et développement, contraindre nos processus de fabrication et affecter négativement notre performance opérationnelle et nos perspectives financière.

3.6.4 RISQUES LIES A UNE FAILLE DE SÉCURITÉ DU SYSTÈME D'INFORMATION DU GROUPE

Le Groupe est exposé à plusieurs catégories de risques cybernétiques, parmi lesquels :

- Menaces externes : attaques par logiciels malveillants, ransomwares, phishing et intrusions réseau.
- Menaces internes : erreurs humaines, usage non autorisé des systèmes, ou actions malveillantes d'employés ou de tiers.
- Vulnérabilités systémiques : obsolescence des systèmes, absence de mises à jour régulières, et dépendance envers des fournisseurs tiers.
- Risques de tiers : risques liés aux partenaires et sous-traitants pouvant constituer une porte d'entrée pour des attaques.

Une atteinte à la sécurité des systèmes d'information pourrait entraîner un arrêt temporaire ou prolongé des activités du Groupe, une fuite ou altération d'informations personnelles, confidentielles, financières ou réglementées, des coûts liés à la réparation des systèmes, à la gestion de crise, et impacter négativement la confiance des investisseurs, des partenaires et employés du Groupe.

Pour réduire son exposition à ces risques, le Groupe a mis en place des outils de gestion de la cybersécurité reposant notamment sur des leviers d'infrastructures (pares-feux, détection des intrusions et des solutions anti-malware), des mises à jour régulières des logiciels critiques, la mise en place de procédures, et un programme régulier de sensibilisation à la cybersécurité pour l'ensemble du personnel.

3.7 RISQUES DE MARCHÉ

Les principaux instruments financiers du Groupe sont constitués de trésorerie et équivalents de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la Société. La politique du Groupe est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Le Groupe n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

3.7.1 RISQUE DE LIQUIDITE

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité, elle a considéré que sa trésorerie disponible à la date de situation ainsi que les flux futurs de trésorerie lui permettront de financer ses études cliniques.

Au-delà de cet horizon, l'avancée des programmes de recherche et développement de la Société continuera à générer des besoins de financement importants. La rentabilité in fine du Groupe repose avant tout sur sa capacité à conclure des accords de collaboration ou de licence pour ses candidats-médicaments avec des partenaires industriels, accords qui génèrent des paiements initiaux et d'étapes, puis des redevances sur les ventes après l'autorisation de mise sur le marché. Ces processus sont longs et la Société, qui a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de son activité en recherche et développement, anticipe de nouvelles pertes pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités se poursuivront.

Ce risque est particulièrement sensible aux risques géopolitiques et macro-économiques, notamment en ce qui concerne la volatilité des marchés financiers et l'accès aux marchés de capitaux et/ou de dettes. Un accroissement des sanctions économiques mises en place contre des pays intervenant dans ces domaines dans le cadre de crises ou conflits régionaux (conflit russo-ukrainien, conflit israélo-palestinien), pourrait amplifier ce risque de manière significative, tout comme une extension des crises géopolitiques existantes à d'autres pays ou d'autres régions, en réduisant, retardant, ou en rendant plus compliqué ou couteux la faculté de la Société de se financer sur les marchés.

3.7.2 RISQUE DE CHANGE

L'exposition de la Société au risque de change résulte uniquement de relations commerciales avec des clients et des fournisseurs situés hors de la zone euro (devises en USD, GBP).

La société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change.

La société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

3.7.3. RISQUE DE CRÉDIT

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions liées au crédit clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif au regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

3.7.4. RISQUE DE TAUX D'INTERET

Au 31 décembre 2024, les prêts émis par la Société sont exclusivement des prêts à taux fixe. La Société n'est pas exposée aux risques de taux d'intérêt.

3.8 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

Les procédures internes de la Société en matière de sauvegarde et de prévention des risques, ainsi que les assurances qu'elle a souscrites, constituent une réponse que la Société pense adaptée aux principaux risques pouvant faire l'objet d'une couverture d'assurance qu'elle a identifiés.

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait à 59 K€ au cours de l'exercice 2024. Compte tenu de la spécificité de ses activités à ce stade concentrées sur le développement et sur le caractère innovant de son approche, la quantification de ses risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais la Société estime que les polices d'assurance ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société. OSE Immunotherapeutics estime que sa couverture d'assurance et les limitations de celle-ci sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques liés.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- Une police « responsabilité civile d'exploitation et professionnelle » souscrites auprès de CNA ;
- Une police « responsabilité des dirigeants » souscrite avec AIG qui couvre la responsabilité civile de ses dirigeants sociaux de droit et de fait de la Société et de sa filiale, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions ;
- Une police d'assurance multirisque professionnelle, souscrite auprès de Generali ainsi qu'une assurance contre le risque d'attaque informatique

Compte tenu des investissements en matériel de laboratoire réalisés depuis 2018, la Société dispose d'une assurance spécifique sur ce matériel

La Société a également contracté des assurances pour les phases cliniques des produits lusvertikimab (OSE-127), BI 765063 (OSE-172), et sur OSE-279.

La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance.

Ces contrats ne couvrent pas les éventuelles pertes opérationnelles. La Société estime que le rapport coût / bénéfice d'une couverture des pertes opérationnelles en cas de sinistre à son stade de développement, et compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires sur ventes de ses produits, ne justifie pas la souscription d'une telle couverture. La responsabilité de la Société du fait des essais cliniques sera couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour les essais dépend donc du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'essai.

La Société a également souscrit une assurance pour couvrir la responsabilité civile de ses dirigeants mandataires sociaux, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions.

La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurance similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera son activité. Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, mêmes s'ils sont couverts par ces polices d'assurances, pourrait sérieusement affecter l'activité et la situation financière de la Société compte-tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursement par les compagnies d'assurance, en cas de dépassement des limites fixées dans les polices et enfin en raison du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Compte tenu des perspectives de la Société, et dans la mesure où elle va être amenée à un plus grand nombre d'essais cliniques, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances pourrait croître tout en restant peu significatif au regard du montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

3.9 FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

La Société n'a été impliquée, au cours de l'exercice 2024 et jusqu'à la date d'enregistrement du présent Document d'Enregistrement Universel, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif non reflété dans ses comptes sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4 INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

4.1 RAISON SOCIALE

La dénomination sociale de la Société est « OSE Immunotherapeutics » et son nom commercial est « OSE Immunotherapeutics ».

4.2 LIEU ET NUMÉRO D'ENREGISTREMENT

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nantes sous le numéro d'identification 479 457 715.

Le code activité de la Société est 7211Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en biotechnologie.

Le LEI de la Société est 969500HIUWVG6NZSM05.

Les titres sont cotés sur le marché réglementé d'Euronext Paris, compartiment C.

4.3 DATE DE CONSTITUTION ET DURÉE

Initialement constituée sous forme de Société à responsabilité limitée le 17 novembre 2004, la Société a été transformée en Société anonyme à Conseil d'administration par décision de l'assemblée générale des actionnaires réunie le 27 avril 2012.

La Société a été constituée pour une durée de 99 années à compter de la date de son immatriculation au registre du commerce, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

La date de clôture des comptes est fixée au 31 décembre de chaque année depuis sa constitution.

4.4 SIEGE SOCIAL, FORME JURIDIQUE ET LÉGISLATION

Le siège social de la Société est situé 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes.

La Société est une Société anonyme de droit français à Conseil d'administration. Elle est régie par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et à venir, notamment par le Code de Commerce et ses textes modificatifs, ainsi que par ses statuts.

Téléphone : +33 (0)2 28 29 10 10

Le site internet de la Société est : www.ose-immuno.com.

Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que, sauf s'il en est disposé autrement au sein du présent document d'Enregistrement Universel, les informations figurant sur ce site internet ne font pas partie du présent document.

5 APERÇU DES ACTIVITÉS

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie qui développe des immunothérapies innovantes, en direct ou via des partenariats, pour l'activation et la régulation immunitaire en immuno-oncologie et en immuno-inflammation.

Le portefeuille clinique d'OSE Immunotherapeutics a un profil de risque diversifié, avec des programmes de développement allant de la recherche à la phase 3 clinique et présentant des risques indépendants. Cinq produits sont au stade de phase clinique.

5.1 PRINCIPALES ACTIVITÉS

	Produit candidat	Cible	Indication	Recherche	Pré-IND	Phase Ia/Ib	Phase 2	Phase 3
I&I	OSE-127 <i>Lusvertikimab</i>	Anti-IL-7R	Rectocolite hémorragique					Résultats positifs
	BI 770371	Anti-SIRPα	MASH					
	Pegrizeprium (FR104)	Anti-CD28	Transplantation rénale					
	ABBV-230	Anti-ChemR23	Inflammation chronique					
	OSE-220 <i>mAbs pro-résolutifs</i>	Non divulgué/Agoniste GPCR	Inflammation chronique					

	Produit candidat	Cible	Indication	Recherche	Pré-IND	Phase Ia/Ib	Phase 2	Phase 3
O-I	Tedopi® (OSE-2101)	Immunothérapie Néo-épitopes	CPNPC Mono post-ICI 2L					Phase 3 pivot (EU/US) Résultats positifs
			Cancer du pancréas Combo (IIS)					
			Cancer de l'ovaire Combo (IIS)					
			CPNPC Combo 2L (IIS)					
			CPNPC 1L Combo OSE-279					
	BI 770371	Anti-SIRPα	Tumeurs solides (CCSTC)					
	IL-7R CAR-T	IL-7R CAR-T	Tumeurs IL-7R+					
	Anti-PD1/cytokine	Non divulgué	Tumeurs solides					

CPNPC : Cancer du Poumon Non à Petites Cellules ; CCSTC: Carcinome à Cellules Squameuses de la Tête et du Cou ; IND: Investigational New Drug Application.

NB : Aucun produit du portefeuille n'a, à ce jour, fait l'objet d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

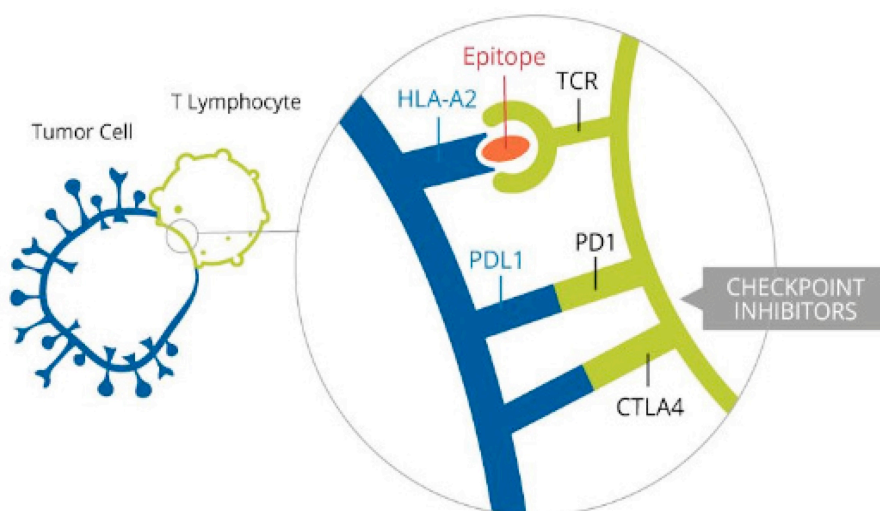
5.1.1 PRODUITS PROPRIÉTAIRES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

5.1.1.1 TEDOPI®, VACCIN THÉRAPEUTIQUE DÉVELOPPÉ DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES

Tedopi® est une combinaison de 10 néo-épitopes (petits peptides) sélectionnés et optimisés à partir de 5 antigènes tumoraux présents dans plusieurs cancers, qui génèrent une réponse spécifique des cellules T cytotoxiques dirigées contre les cellules cancéreuses qui expriment au moins un de ces antigènes tumoraux et une réponse T helper associée.

Ces 5 antigènes tumoraux (CEA, p53, HER-2/neu, MAGE-2 et MAGE-3) ont été sélectionnés car leur présence représente un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs types de cancers. 90% des tumeurs invasives expriment au moins un de ces 5 antigènes tumoraux. Les 10 épitopes choisis déclenchent une réponse lymphocytaire T accrue synergique sans immuno-dominance (c'est-à-dire pas de réponse préférentielle à un ou deux épitopes). Ces fortes réponses spécifiques de cellules T cytotoxiques conduisent le système immunitaire à détruire les cellules tumorales qui expriment HLA-A2 et un des antigènes tumoraux visés.

Ce produit a obtenu un statut orphelin aux États-Unis pour les patients présentant un cancer du poumon et qui sont HLA-A2 positifs, soit 45 % de cette population (représentant moins de 200 000 personnes). Ce statut particulier permet un développement accéléré des produits.



Tedopi® : mécanisme d'action

ÉTUDE CLINIQUE D'ENREGISTREMENT DE PHASE 3, ARTEMIA, ÉVALUANT TEDOPI® EN DEUXIÈME LIGNE DE TRAITEMENT DU CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES, EN COURS AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE - L'APPLICATION CLINIQUE LA PLUS AVANCÉE

ARTEMIA est une étude clinique internationale de phase 3 randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la tolérance de Tedopi® en monothérapie administré en deuxième ligne *versus* le traitement standard chez des patients HLA-A2 positifs atteint d'un CPNPC métastatique en résistance secondaire* aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC). Le critère principal est la survie globale. Cet essai pivot confirmatoire inclura 363 patients et vise à soutenir l'enregistrement réglementaire de Tedopi® en deuxième ligne de traitement du CPNPC 1 aux États-Unis, au Canada, en Europe et au Royaume-Uni. Cet essai est associé à un test diagnostic compagnon destiné à identifier les patients HLA-A2 positifs, éligibles au traitement. L'étude a été lancée en septembre 2024 et les premiers patients ont été inclus en décembre 2024. Il est prévu que tous les pays et les sites cliniques soient activés au cours du premier semestre 2025.

L'étude ARTEMIA repose sur les résultats positifs de la première étude de phase 3 de Tedopi®, ATALANTE, menée en troisième ligne de traitement chez les patients HLA-A2 positifs, atteints d'un CPNPC et en résistance aux IPC.

* *Résistance secondaire : après au moins 12 semaines de traitement de maintenance par inhibiteur de point de contrôle en monothérapie (Task force SITC 2020 – Kluger H et al. 2020).*

RÉSULTATS CLINIQUES POSITIFS DE L'ESSAI INITIAL DE PHASE 3, ATALANTE 1, EN TROISIÈME LIGNE DE TRAITEMENT

L'essai international de phase 3 de Tedopi®, ATALANTE, visait à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en deuxième ou troisième ligne de traitement (84% de la population randomisée) *versus* une chimiothérapie (docetaxel ou pemetrexed) dans le cancer du poumon non à petites cellules, en stade IIIB invasif ou IV métastatique, après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle anti-PD1 et anti-PD-L1.

La population des patients « post inhibiteur de contrôle », à laquelle s'adressait l'étude ATALANTE, est aujourd'hui en croissance, les inhibiteurs de contrôle T anti-PD1 et anti PD-(L)1 étant en effet reconnus comme traitement standard, à la fois à un stade plus précoce de la maladie en stade III, en première ligne de traitement au stade IIIB invasif et IV métastatique (à la place ou en combinaison avec des chimiothérapies) ou en deuxième ligne de traitement (après échec d'une première ligne thérapeutique à base de platine).

Tedopi® est le premier vaccin thérapeutique contre le cancer ayant montré des résultats d'efficacité cliniquement significatifs associés à un meilleur profil de tolérance et de qualité de vie *versus* comparateur (traitement de référence à base de chimiothérapie), après échec d'un inhibiteur de point de contrôle dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé.

Les résultats de l'essai clinique de phase 3, ATALANTE, ont été publiés en septembre 2023 dans « Annals of Oncology »*, une publication à Comité de lecture.

L'article, intitulé présente les données positives de cette une étude clinique internationale de phase 3 randomisée ** qui montre que Tedopi® améliore la survie globale avec une meilleure tolérance et une meilleure qualité de vie en monothérapie *versus* une chimiothérapie, chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique ayant progressé après au moins 12 semaines après un traitement séquentiel par chimiothérapie et IPC.

* Annals of Oncology, Impact Factor 2023 : 50.5, journal de la “European Society for Medical Oncology et de la « Japanese Society of Medical Oncology » qui propose des publications revues par un comité de lecture pertinentes et synthétiques sur les traitements innovants contre le cancer ou sur des travaux translationnels en oncologie et en médecine de précision.

** Premiers résultats présentés par le Pr Benjamin Besse au congrès 2021 de l’ESMO, cf. communiqué de presse du 20 septembre 2021.

Principaux résultats de la première étude clinique de phase 3 de Tedopi® chez des patients HLA-A2 positifs atteints d’un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Cet essai de phase 3 a permis de démontrer un bénéfice thérapeutique significatif chez les patients en résistance secondaire ⁽¹⁾ aux inhibiteurs de point de contrôle (IPC), définie par des patients en échec à une chimiothérapie à base de platine suivie par un minimum de 12 semaines d’un traitement par IPC (analyse principale de l’essai). Tedopi® a montré un ratio bénéfice/risque favorable par rapport au traitement standard (docetaxel ou pemetrexed) chez les patients HLA-A2 positifs, atteints d’un CPNPC en résistance secondaire aux IPC.

Les principaux résultats ont montré :

Une meilleure efficacité

1. La survie globale (critère principal) a été améliorée de façon statistiquement significative :
HR = 0.59 (95% CI : 0.38, 0.91) en faveur du bras Tedopi®, avec une réduction de 41 % du risque de décès.
Un taux de survie globale à un an de 44,4 % avec Tedopi® versus 27,5 % avec la chimiothérapie. Un gain cliniquement pertinent en médiane de survie globale de 3,6 mois avec Tedopi®, soit une survie globale médiane de 11,1 mois avec Tedopi® versus 7,5 mois avec le traitement standard (p = 0,017).
2. La survie après progression était aussi significativement plus longue dans le bras Tedopi® (7,7 mois versus 4,6 mois ; p = 0,004).

Un meilleur profil de tolérance et une meilleure qualité de vie

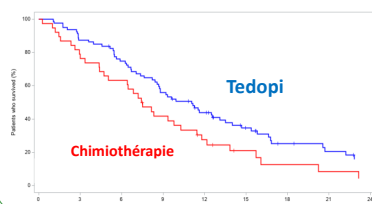
1. Le score de performance ECOG PS ⁽²⁾, de l’état général maintenu avec un temps jusqu’à détérioration significativement plus long dans le bras Tedopi® (9.0 versus 3.3 mois ; p=0.006 ; HR = 0.43).
2. Une meilleure qualité de vie observée avec Tedopi® (p= 0,04) (État général : p = 0,045 ; Principales fonctions : p = 0,025).
3. Un bon profil de tolérance de Tedopi® avec moins d’effets indésirables de grade 3-5 (Tedopi® : 38 % versus traitement standard : 68 % ; p < 0,001).

⁽¹⁾ La résistance secondaire est définie par un échec après un minimum de 12 semaines de traitement par IPC en séquentiel avec une chimiothérapie (Kluger H et al ; Journal for immunoTherapy of Cancer 2020 définissant la résistance tumorale au blocage de la voie PD1 : recommandations de la première Taskforce du SITC sur la résistance à l’immunothérapie).

⁽²⁾ Le score ECOG est une échelle de performance permettant d’évaluer l’état de santé général d’un patient. Elle est sous-divisée en 5 grades allant pleinement actif (0), à totalement invalide puis au décès (5).

Survie globale (SG)

En résistance secondaire post-anti-PD(L)1



Taux de SG à 12 mois
44%
avec Tedopi®
vs. **27.5%**
Avec traitement standard

Delta SG : 3,6 mois

Tedopi® 11,1 mois
vs
Traitement standard : 7,5 mois
HR 0.59 /
p-value=0.017

Risque de décès réduit de 41% versus chimio

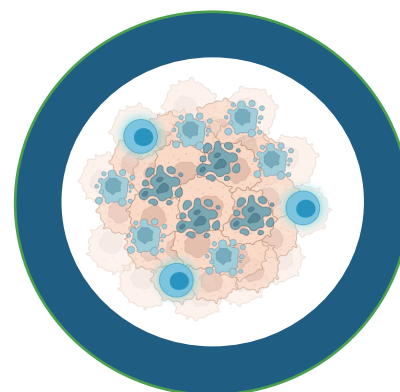
Meilleur profil de tolérance vs chimio

11% vs 35% EI grade 3-5

Meilleure qualité de vie

Bénéfice net
du traitement
positif vs
traitement
standard :
p=0,032

Ces résultats cliniques positifs issus d'une première étude de phase 3 dans une population cible clairement définie en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle sont basés sur un fort rationnel biologique : la réponse accrue effectrice des cellules T spécifiques induite par le mécanisme d'activation innovant de Tedopi® est corrélée à une amélioration de la survie globale chez les patients HLA-A2+ souffrant d'un CPNPC. Cette activation T spécifique diffère du mécanisme d'action des inhibiteurs de point de contrôle qui lèvent les freins sur la réponse immune en cas d'échappement les lymphocytes sont décrits comme « épuisés » (« exhausted T cells ») et perdent leur fonction effectrice.



DES PROGRAMMES D'ACCÈS COMPASSIONNEL EN COURS EN TROISIÈME LIGNE DE TRAITEMENT EN RÉSISTANCE SECONDAIRE À UN TRAITEMENT SÉQUENTIEL PAR CHIMIOTHÉRAPIE SUIVI D'UNE IMMUNOTHÉRAPIE

Les patients peuvent bénéficier de Tedopi® à travers des programmes d'accès compassionnel nominatif en troisième ligne ou lignes ultérieures de traitement (post-chimio-immunothérapie) actuellement autorisés en France, en Italie et en Espagne, confirmant ainsi le fort besoin médical de disposer de nouvelles options thérapeutiques.

La Haute Autorité de Santé a émis une décision négative sur la demande de programme d'accès précoce de cohorte en troisième ligne de traitement. L'inclusion de patients dans la précédente phase 3 (ATALANTE) a été interrompue en raison de la crise COVID et l'analyse primaire qui a suivi a été menée sur une population d'intérêt en résistance secondaire.

En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs de phase 3, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit dans des régions.

TEDOPI® EST ÉGALEMENT ÉVALUÉ EN COMBINAISON DANS DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS SOLIDES - TROIS ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 2 MENÉS SOUS LA PROMOTION DE GROUPES CLINIQUES COOPÉRATEURS EN ONCOLOGIE

PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DU PANCRÉAS AVANCÉ SOUS LA PROMOTION DU GROUPE COOPÉRATEUR EN ONCOLOGIE, GERCOR



L'essai clinique de phase 2 TEDOPaM est une étude non comparative, randomisée de Tedopi® en traitement de maintenance seul ou en association avec nivolumab, ou FOLFIRI* après traitement d'induction par FOLFIRINOX** chez des patients souffrant d'un adénocarcinome pancréatique avancé, sans progression après 8 cycles de FOLFIRINOX. Le critère principal de l'étude est le taux de survie à un an (Fleming – analyse de futilité ; hypothèse nulle 25 % ; hypothèse alternative $\geq 50\%$), Le critère secondaire majeur est la durée jusqu'à échec de la stratégie de maintenance (durée jusqu'à échec de la stratégie = durée de maintenance + réintroduction de FOLFIRI).

Le recrutement dans l'étude TEDOPaM a été finalisé en mai 2023 avec un total de 136 patients inclus. En mars 2025, la Société et le GERCOR ont annoncé l'étude avait atteint son objectif principal, montrant des résultats positifs selon les hypothèses statistiques prédéfinies, et une toxicité minimale avec Tedopi® en combinaison avec FOLFIRI en traitement de maintenance. Le suivi des patients se poursuit et des analyses translationnelles sont en cours, et des résultats plus détaillés seront présentés lors d'un prochain congrès en oncologie.

* FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan

** FOLFIRINOX : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine

Clinicaltrials.gov : [NCT03806309](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03806309)

PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES APRÈS UNE PREMIÈRE LIGNE DE CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIE SOUS LA PROMOTION DE LA FONDATION ITALIENNE FoRT



L'essai clinique de phase 2 CombiTED évalue Tedopi® en combinaison avec l'inhibiteur de point de contrôle anti-PD1 Opdivo® (nivolumab), ou Tedopi® plus chimiothérapie ou chimiothérapie seule en traitement de deuxième ligne chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon métastatique non à petites cellules après une première ligne de chimio-immunothérapie. Cet essai clinique est mené sous la promotion de la fondation italienne en oncologie, FoRT, avec le soutien de Bristol Myers Squibb et d'OSE Immunotherapeutics.

Au total, l'étude prévoit l'inclusion de 105 patients et la fin du recrutement est prévue au cours du deuxième trimestre 2025. Les résultats de l'étude CombiTED sont attendus au deuxième semestre 2026.

Clinicaltrials.gov : [NCT04884282](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04884282)

PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE SOUS LA PROMOTION DU GROUPE COOPÉRATEUR EN ONCOLOGIE, ARCAGY-GINECO



L'essai clinique de phase 2 TEDOVA comprend 3 bras de traitement et évalue Tedopi® en traitement de maintenance en monothérapie ou en association avec l'inhibiteur anti-PD1 Keytruda® (pembrolizumab) versus le traitement de référence chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de rechute platine sensible, et dont la maladie est contrôlée après chimiothérapie avec platine. Le critère principal est l'évaluation du bénéfice par la Survie Sans Progression (SSP).

Au total, 180 patientes ont été incluses dans l'essai TEDOVA et les résultats sont au deuxième semestre 2026.

Clinicaltrials.gov : [NCT04713514](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04713514)

Dans le cadre de sa stratégie de partenariats, la Société explore des opportunités de partenariat pour Tedopi®, son produit le plus avancé dans son stade de développement.

UN RATIONNEL SOLIDE POUR ÉVALUER TEDOPI® EN ASSOCIATION AVEC UN INHIBITEUR DE POINT DE CONTRÔLE (OU CHECKPOINT INHIBITOR)

Le blocage des inhibiteurs de point de contrôle est l'approche la plus avancée de l'immunothérapie des cancers pour activer l'immunité antitumorale avec deux produits enregistrés par exemple dans le cancer du poumon (CPNPC) ou dans le mélanome (nivolumab et pembrolizumab). Si cette activité clinique est très prometteuse avec une différence de survie observée vis-à-vis de la chimiothérapie, d'autres stratégies sont attendues pour augmenter les résultats en termes de

survie, de temps de survie sans progression, de qualité de vie, de contrôle des réactions auto-immunes observées. L'élimination effective d'une tumeur nécessite des mécanismes immunitaires coordonnés impliquant à la fois l'activation des cellules immunitaires effectrices et le blocage des mécanismes suppresseurs. Par conséquent, il y a un fort rationnel pour combiner des « vaccins » thérapeutiques agissant spécifiquement sur l'activation des lymphocytes T spécifiques de la tumeur avec des inhibiteurs de point de contrôle non spécifiques levant un frein des lymphocytes T.

Pour contrer l'attaque du système immunitaire, les cellules cancéreuses utilisent une grande variété de mécanismes, y compris une faible expression des molécules d'histocompatibilité ou CMH (MHC en anglais) (les récepteurs du MHC sont essentiels lorsqu'ils s'associent aux peptides sous forme d'épitopes ou de néoépitopes, pour pouvoir déclencher une réponse des lymphocytes T). Les cellules cancéreuses utilisent également l'expression de molécules inhibitrices de cellules T sur lesquels agissent les inhibiteurs de point de contrôle comme certains membres de la famille de molécules appelées B7, on retrouve PD-L1 ligand de PD1 (également PD-L2, B7-H3, VISTA).

5.1.1.2 OSE-279, ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-PD1 BREVETE D'OSE

OSE-279 est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1 qui bloque PD-L1 et PD-L2, les ligands de PD1 surexprimés par les cellules tumorales. PD-L1 et PD-L2 sont utilisés par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire. La stimulation de PD-L1 et PD-L2 sur les tumeurs cancéreuses et sur d'autres types de cellules du micro-environnement tumoral représente un mécanisme d'échappement tumoral à la réponse immunitaire.

OSE-279 constitue par ailleurs l'ossature centrale anti-PD1 de la technologie BiCKI® d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD1 et d'autres cibles innovantes, fusionnée à des nouvelles cibles d'immunothérapie.

PHASE 1/2 CLINIQUE DANS LES TUMEURS SOLIDES : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES POSITIFS D'EFFICACITÉ ET DE TOLÉRANCE

OSE-279 est en phase 1/2 clinique dans les tumeurs solides avancées depuis décembre 2022. Il s'agit d'une étude en ouvert d'escalade et d'expansion de dose visant à déterminer la dose maximum tolérée et/ou la dose recommandée pour la phase 2 de l'anti-PD1 OSE-279 en monothérapie. Les objectifs secondaires incluent l'évaluation de l'activité antitumorale, l'évaluation du profil de tolérance, la pharmacocinétique et l'occupation du récepteur ou le profil de pharmacodynamie.

Des premiers résultats positifs d'efficacité et de tolérance de l'essai clinique, incluant un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, ont déjà été observés et présentés lors de congrès internationaux.

Ces dernières données montrent un bon profil de pharmacocinétique et de pharmacodynamique ainsi qu'un profil de tolérance acceptable, conforme au développement précédent des anti-PD1, et un signal élevé d'efficacité chez les 20 premiers patients représentant 13 types différents de tumeurs. Quatre réponses partielles en cours, à la dose de 600 mg toutes les 6 semaines avec un taux de réponse de 36 %, ont été confirmées chez des patients atteints de carcinome épidermoïde anal, de sarcome pléomorphe indifférencié, de cancer thyroïdien oncocytaire et de sarcome alvéolaire des parties molles. Une réponse partielle confirmée (81 % de réduction des lésions ciblées), toujours en cours, a été observée après une seule dose d'OSE-279 à 300 mg chez un patient atteint d'un carcinome hépatocellulaire. Cinq maladies stables ont été rapportées à différents niveaux de dose et 7 patients sont en cours de traitement. Le profil de pharmacocinétique a montré une bonne proportionnalité des doses et une bonne exposition. L'occupation des récepteurs a été maintenue.

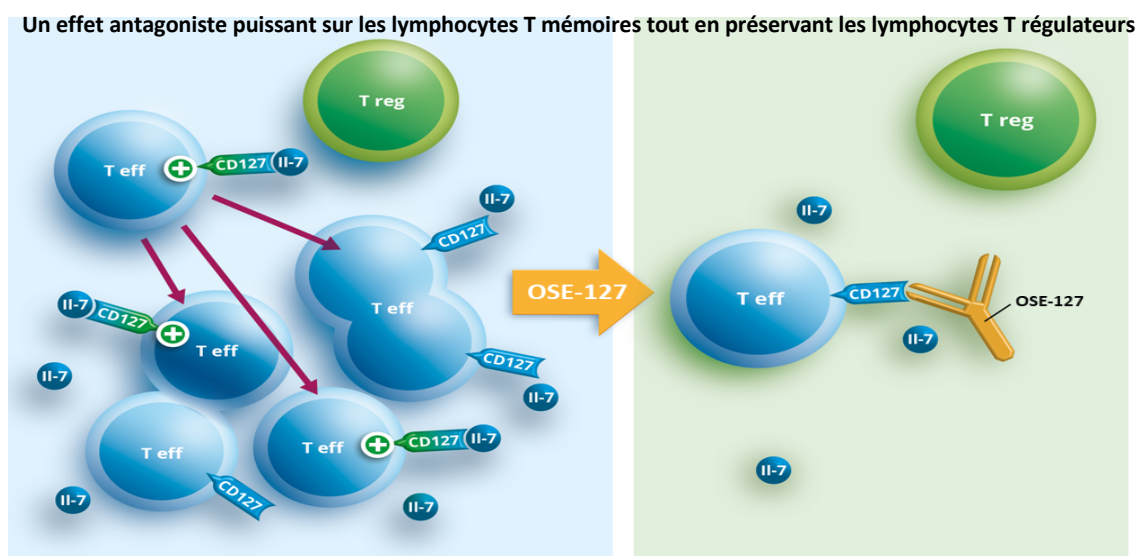
À la dose de 600 mg toutes les 6 semaines, aucune toxicité dose-limitante n'a été rapportée chez 10 patients. Après la dose de 300 mg toutes les 3 semaines recommandée pour la phase 2 (DRP2), la dose de 600 mg toutes les 6 semaines a été sélectionnée comme deuxième DRP2.

Suite à ces résultats, OSE-279 est évalué en combinaison avec Tedopi® dans un essai clinique de phase 1/2 en première ligne du CPNPC chez des patients HLA-A2 positifs avec une expression élevée de PDL-1.

Clinicaltrials.gov : [NCT05751798](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05751798)

5.1.1.3 LUSVERTIKIMAB (OSE-127), ANTICORPS MONOCLONAL IMMUNOMODULATEUR ET PUR ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR DE L'IL-7 : DES RÉSULTATS CLINIQUES DE PHASE 2 POSITIFS

Lusvertikimab (OSE-127) présente un mécanisme d'action innovant : il bloque l'interleukine-7 (IL-7) et l'internalisation du récepteur, induisant un effet antagoniste puissant sur les lymphocytes T pathogènes impliqués dans les maladies auto-immunes. Ce mécanisme a été confirmé dans des modèles in vivo de maladies auto-immunes mimant une rectocolite hémorragique humaine.



Lusvertikimab (OSE-127), antagoniste du récepteur à l'IL-7

L'interleukine-7 est une interleukine impliquée dans la survie, le développement et l'homéostasie des cellules T. La multiplication des lymphocytes T nécessite la présence d'interleukine-7. L'IL-7 représente le carburant de nombreuses maladies auto-immunes. Un défi majeur dans le traitement des maladies inflammatoires pourrait être la présence de lymphocytes T mémoires pathogènes dans les tissus, susceptibles de résister au traitement immuno-modulateur conventionnel et de pouvoir contrôler l'expansion de ces cellules T mémoires pathogéniques tout en évitant de bloquer les cellules T régulatrices.

Lusvertikimab (OSE-127) freine et bloque la voie de l'IL-7, cette interleukine joue un rôle important dans la physiopathologie des maladies auto-immunes telles que la colite ulcéreuse ou rectocolite hémorragique, une maladie inflammatoire de l'intestin où les lymphocytes T ont un rôle délétère détruisant la muqueuse du côlon.

PHASE 2 CLINIQUE, ÉTUDE COTIKIS, DANS LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE ACTIVE MODÉRÉE À SÉVÈRE : DES RÉSULTATS POSITIFS D'EFFICACITÉ ET DE TOLÉRANCE

L'étude de Phase 2 CoTikiS randomisée et en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de lusvertikimab versus placebo chez 136 patients atteints de RCH active modérée à sévère, en échec ou en perte de réponse à un (des) traitement(s) antérieur(s). CoTikiS est une étude de 50 semaines, comprenant une période d'induction de 10 semaines évaluant deux doses (450 mg et 850 mg) de lusvertikimab contre placebo, suivie d'une période supplémentaire en ouvert (OLE) de 24 semaines au cours de laquelle tous les sujets ont reçu des perfusions toutes les 4 semaines de lusvertikimab 850 mg et une période de suivi de sécurité de 16 semaines sans traitement.

Clinicaltrials.gov : [NCT04882007-CoTikiS](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04882007)

Les résultats d'induction de cette étude ont été annoncés en novembre 2024 puis complétés et présentés au congrès 2025 de l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) :

Résultats de la période d'induction de 10 semaines chez tous les patients

L'étude de Phase 2 CoTikiS randomisée et en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de lusvertikimab versus placebo chez 136 patients atteints de RCH active modérée à sévère, en échec ou en perte de réponse à un (des) traitement(s) antérieur(s). CoTikiS est une étude de 50 semaines, comprenant une période d'induction de 10 semaines évaluant deux doses (450 mg et 850 mg) de lusvertikimab contre placebo, suivie d'une période supplémentaire en ouvert (OLE) de 24 semaines au cours de laquelle tous les sujets ont reçu des perfusions toutes les 4 semaines de lusvertikimab 850 mg et une période de suivi de sécurité de 16 semaines sans traitement. Les données d'induction à la semaine 10 dans l'ensemble de la population de patients et dans le sous-groupe de patients atteints de RCH sévère avec une calprotectine fécale (CPF) élevée à baseline ont été présentés à l'ECCO 2025.

Les résultats complets de la période d'induction de l'étude CoTikiS ont montré que les deux doses testées, 450 mg et 850 mg, ont permis d'atteindre le critère principal d'efficacité (Score de Mayo Modifié) à la semaine 10 et ont montré des résultats statistiquement significatifs et cliniquement probants sur les critères secondaires.

Analyse finale de l'objectif principal à la semaine 10

Amélioration de l'indice global d'activité de la maladie RCH (Modified Mayo Score).

- Groupe lusvertikimab 450 mg : différence de - 1,16 point versus placebo (p = 0,019)
- Groupe lusvertikimab 850 mg : différence de - 0,9 point versus placebo (p = 0,036)
- Groupe poolé 450 mg + 850 mg : différence de - 1,00 point versus placebo (p = 0,010)

Résultats sur les critères secondaires à la semaine 10 :

- **Taux de rémission clinique** : 16 % dans le groupe poolé 450 + 850 mg (n = 85) versus 4 % dans le groupe placebo (n = 49), (Odds ratio = 4,25 ; p = 0,066)
- **Taux d'amélioration endoscopique** : 32 % dans le groupe poolé versus 13 % dans le groupe placebo (Odds ration = 3,29 ; p = 0,027)
- **Taux de rémission endoscopique** : 25 % dans le groupe poolé versus 13 % dans le groupe placebo (Odds ratio = 2,33 ; p = 0,120)
- **Variation du score moyen endoscopique de sévérité de la RCH (UCEIS)** : - 1,35 pour le groupe poolé versus - 0,32 pour le groupe placebo (p = 0,007)
- **Calprotectine fécale (CPF)** : + 189 µg/g pour le groupe placebo ; - 830 µg/g pour le groupe 450 mg (p = 0,009) ; - 635 µg/g pour le groupe 850 mg (p = 0,018) ; - 716 µg/g pour le groupe poolé (p = 0,004)

Les objectifs exploratoires comprenaient l'analyse (centralisée et en aveugle) de scores histologiques, comme le nombre et la proportion de patients avec une amélioration histologique à la semaine 10, définie par un Index Histologique de Nancy (NHI) de 0 à 1, et le nombre et la proportion de patients avec une amélioration histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 10, définie par un NHI ≤ 1 et un score endoscopique de Mayo (MES) ≤ 1. Des données histologiques complémentaires incluaient les variations de l'Index Histologique de Robarts (RHI) et du Score Geboes (GS) par rapport à la baseline.

- **Amélioration histologique (NHI score ≤ 1) à S10** : Chi-square p < 0,01
 - 45,2 % dans le groupe 450 mg (n = 31) ; différence versus placebo de 35,2 % (p < 0,01)
 - 31 % dans le groupe 850 mg (n = 42) ; différence versus placebo de 21 % (p = 0,02)
 - 37 % dans le groupe poolé 450 + 850 mg (n = 73) ; différence versus placebo de 27 % (p < 0,01)
 - 10 % dans le groupe placebo (n = 40)
- **Amélioration histo-endoscopique de la muqueuse (HEMI) (score NHI ≤ 1 + MES ≤ 1) à S10** : Chi-square p = 0,02
 - 32,3 % dans le groupe 450 mg ; différence versus placebo de 24,8 % (p < 0,01)
 - 14,3 % dans le groupe 850 mg ; différence versus placebo de 6,8 % (p = 0,33)
 - 21,9 % dans le groupe poolé 450 + 850 mg ; différence versus placebo de 14,4 % (p = 0,05)
 - 7,5 % dans le groupe placebo
- **Variation moyenne du score histologique de Geboes (GS) de la baseline à S10** : Chi-square p = 0,05
 - Groupe 450 mg : - 2,9 (SD : 7,2)
 - Groupe 850 mg : - 4,2 (SD : 6,1 ; p < 0,01 versus placebo)
 - Groupe poolé 450 + 850 mg : - 3,7 (SD : 6,6 ; p = 0,02 versus placebo)
 - Placebo : - 0,7 (SD : 5,1)
- **Variation moyenne de l'Index Histologique de Robarts (RHI) de la baseline à S10** : Chi-square p < 0,01
 - Groupe 450 mg : - 3,5 (SD : 12,3)
 - Groupe 850 mg : - 8,5 (SD : 10,8 ; p < 0,01 versus placebo)
 - Groupe poolé 450 + 850 mg : - 6,4 (SD : 11,7 ; p = 0,01 versus placebo)

- Groupe placebo : - 0,6 (SD : 9,2)

Profil de sécurité

Lusvertikimab a montré un bon profil de sécurité et a été bien toléré, sans différence entre les deux groupes de doses et le placebo sur l'incidence des événements indésirables graves imputables au traitement (EIG), des événements indésirables (EI) entraînant un arrêt du traitement, des EI liés au traitement et des EI sévères liés au traitement, des infections opportunistes ou des réactions à la perfusion pendant la période d'induction.

PHASE 1 CLINIQUE POSITIVE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN

L'étude clinique d'escalade de dose de phase 1, de première administration à l'homme, visait à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées de lusvertikimab (OSE-127) administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. Cet essai randomisé, en double aveugle contre placebo, a été mené chez 63 volontaires sains. Les objectifs secondaires de l'essai comprenaient l'évaluation de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de l'immunogénicité pour analyser et comprendre l'absorption et la métabolisation du produit. Par ailleurs, des biomarqueurs exploratoires ont permis d'évaluer le potentiel du produit dans le traitement des maladies auto-immunes inflammatoires.

En phase 1, lusvertikimab (OSE-127) a montré un bon profil de sécurité et de tolérance sans signes de lymphopénie significative, de libération significative de cytokines ou d'altération des compartiments de cellules T. Tous les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie étaient cohérents et dose-proportionnels aux différentes doses croissantes testées jusqu'à 10 mg/kg. Une diminution de la signature des gènes associés à la voie de l'IL-7 dans les cellules sanguines périphériques humaines a été démontrée, confirmant le blocage effectif de la cible.

Un article, intitulé '[First-in-Human Study in Healthy Subjects with the Non-Cytotoxic 1 Monoclonal Antibody Lusvertikimab \(OSE-127\), a Strict Antagonist of the IL-7R \$\alpha\$](#) ', a été publié en ligne en février 2023 dans le '*The Journal of Immunology*' et a été sélectionné comme '*Top Read*' dans l'édition de mars. Cette publication portait sur les résultats positifs de l'étude de phase 1 et sur la compréhension de la sécurité et l'efficacité du produit avec un mécanisme d'action différencié et innovant du seul anticorps monoclonal doté de propriétés purement antagonistes de l'IL-7R dans le traitement de maladies auto-immunes chroniques et également en hématologie dans la leucémie lymphoblastique.

CIBLE

Le récepteur de l'interleukine-7 est composé de deux sous-unités, la chaîne alpha (ou CD127) et la chaîne gamma (ou CD132) qui est commune à d'autres récepteurs interleukines (récepteur de l'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15). Une mutation sur la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 conduit à une immunodéficiency. Le blocage du récepteur de l'interleukine-7 représente donc une cible thérapeutique permettant de multiples applications en particulier dans des maladies auto immunes. Cette cytokine se différencie de l'IL-2 et IL-15, car sa présence est nécessaire et cruciale pour la génération et la maintenance des lymphocytes T mémoire, ainsi que pour les cellules sécrétant les IL-17 (des cellules T helper particulières). Par conséquent, l'IL-7 est considéré comme le « carburant » des réponses T pathogènes liées aux maladies auto-immunes et aux maladies inflammatoires chroniques (2) (Dooms, H. et al. 2013). Presque tous les lymphocytes T expriment l'IL-7R, avec une exception de taille pour les cellules T régulatrices (Treg) (3–5) (Michel, L. et al. 2008 ; Powell, N. et al. 2012), cette approche thérapeutique constitue une opportunité pour cibler sélectivement les T effecteurs (T eff) tout en épargnant les T régulateurs.

MÉCANISME D’ACTION

Lusvertikimab (OSE-127) présente un mécanisme d'action innovant : il bloque l'interleukine-7 et l'internalisation du récepteur, induisant ainsi un effet antagoniste puissant sur les lymphocytes T pathogènes impliqués dans les maladies auto-immunes. Ce mécanisme a été confirmé dans des modèles *in vivo* de maladies auto-immunes mimant une rectocolite hémorragique humaine.

DES DONNÉES PRÉCLINIQUES POSITIVES SUR LUSVERTIKIMAB EN COMBINAISON DANS LA COLITE CHRONIQUE

En février 2025, la Société a présenté des données précliniques positives sur la combinaison de l'anti-IL-7 récepteur (IL-7R) avec des anticorps monoclonaux (mAb) anti-IL-12/23 dans la colite chronique, au 20ème congrès de l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*). Cette présentation a montré que l'IL-7 entraînait une résistance à l'inhibition de l'axe IL-23. L'administration d'un anti-IL-7R en combinaison avec un anti-IL-12/23 agit de manière synergique pour obtenir un contrôle profond de la colite chronique caractérisé par une guérison histologique complète.

UN PROGRAMME DE RECHERCHE PRÉCLINIQUE EN COURS EN COLLABORATION AVEC L’UNIVERSITE DE KIEL DANS LA LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE (LAL)

Le ciblage de CD127/IL-7R est une stratégie innovante et prometteuse dans la LAL à précurseurs B ou à précurseurs T, la signalisation de CD127 étant importante pour le développement des cellules B et des cellules T ; des articles récents rapportent d'ailleurs le rôle majeur de CD127 dans le développement des LAL à précurseurs B et T (leucémie lymphoblastique à cellules T) *. Malgré le pronostic favorable de la LAL à précurseurs B, la rechute reste un défi clinique et le besoin en nouvelles immunothérapies ciblées est urgent. La LAL à précurseurs T est un cancer hématologique agressif dont les options de traitements sont limitées en cas de rechute.

Un programme de recherche est mené par OSE Immunotherapeutics en collaboration avec le Centre Médical Universitaire Schleswig-Holstein de Kiel (Allemagne). Ces travaux sur des modèles *in vivo* de xénogreffes avec des cellules issues de patients (modèles PDX, Patient- Derived Xenograft) ont permis d'évaluer le potentiel thérapeutique de lusvertikimab pour cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée de l'IL-7R chez 84 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B ou à cellules T (LAL-B -T).

Lusvertikimab (OSE-127) a reçu la désignation « statut orphelin » en Europe dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

*[Thomas et al. Leukemia 2021](#) : “Activated interleukin-7 receptor signaling drives B-cell acute lymphoblastic leukemia *in vivo*”

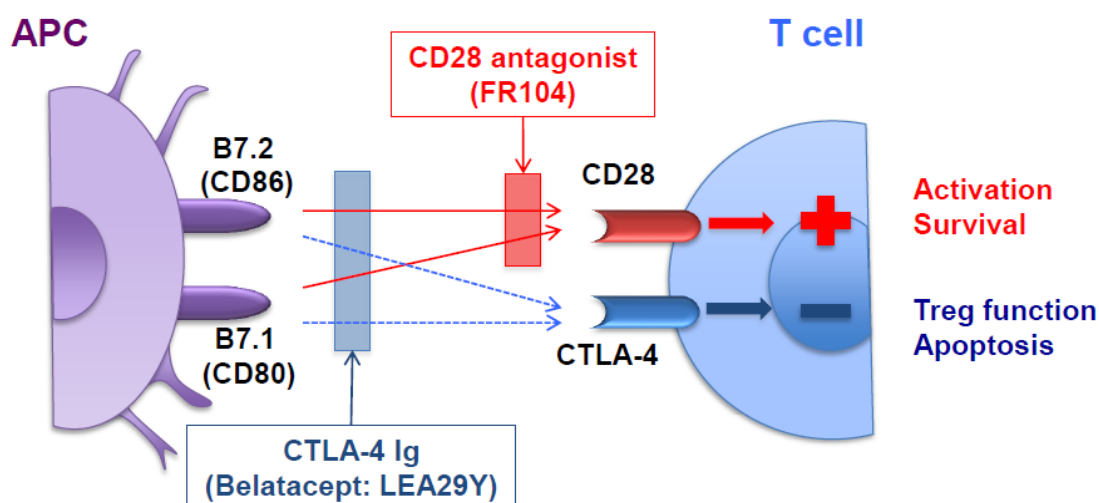
[Silva et al. 2021](#) : “Overexpression of wild-type IL-7Rα promotes T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma”

5.1.2 PRODUITS EN CLINIQUE DEVELOPPÉS EN PARTENARIAT

5.1.2.1 PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104), ANTICORPS MONOCLONAL, ANTAGONISTE DU CD28 – DES RÉSULTATS CLINIQUES POSITIFS EN PHASE 1 CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN ET EN PHASE 1/2 DANS LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Cet anticorps monovalent pégylé permet d'inhiber le récepteur CD28 de façon sélective pour des applications cliniques potentielles dans des pathologies auto-immunes et en transplantation.

Le blocage de CD28 par pegrizeprement (VEL-101/FR104) permet de contrôler les fonctions T effectrices tout en potentialisant les cellules T régulatrices. Ce contrôle original des synapses immunitaires offre potentiellement des nouvelles options thérapeutiques dans de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cellules T sont impliquées et où le besoin médical est important.



CD28 délivre des signaux de stimulation aux cellules T - CTLA-4 ET PDL-1 délivrent des signaux d'inhibition aux cellules T

Normalement, le système immunitaire défend l'organisme vis-à-vis d'agressions extérieures et tolère ses propres constituants. Une maladie auto-immune survient quand les mécanismes de tolérance au soi deviennent défectueux, permettant aux lymphocytes auto-réactifs d'attaquer les constituants de l'organisme. Le système immunitaire devient alors pathogène et induit des lésions tissulaires ou cellulaires. Ces maladies évoluent de façon chronique tout au long de la vie, avec des phases de poussées et de rémissions. Des signaux de costimulation sont nécessaires pour que l'activation néfaste du lymphocyte T se poursuive. Bloquer ces signaux de costimulation est une nouvelle voie thérapeutique dans laquelle le pegrizeprement s'inscrit.

Dans la transplantation et la greffe, le système immunitaire cherche à éliminer ce qu'il considère comme étranger. Dans la greffe de moelle, les cellules immunocompétentes contenues dans le greffon sont capables de reconnaître comme étrangers les alloantigènes de l'hôte et de les rejeter. Il s'agit de la maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (Graft Versus

Host Disease). L'alloréactivité (c'est-à-dire les antigènes provenant d'un individu de la même espèce mais dont la structure génétique et tissulaire est différente) reste un obstacle majeur aux transplantations d'organes et de tissus puisque les rejets immunologiques aboutissent à la perte relativement rapide du greffon sans traitement immunosuppresseur. Les lymphocytes alloréactifs sont au cœur de ces rejets et développent des réponses immunes de forte intensité que l'on cherche à bloquer.

PHASE 1/2 CLINIQUE FIRsT DANS LA TRANSPLANTATION RÉNALE : ANALYSE POSITIVE SUR LA RÉPONSE POST-TRANSPLANTATION ET LA TOLÉRANCE À UN AN

L'essai clinique de phase 1/2, l'étude FIRsT, visait à évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de pegrizeprium (VEL-101/FR104) ainsi que son efficacité clinique potentielle dans la prophylaxie du rejet aigu et sur la fonction rénale chez des patients transplantés rénaux *de novo*, ayant reçu une allogreffe d'un donneur défini selon les critères standards ([NCT04837092](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04837092)). Une évaluation de la sécurité et de l'efficacité du traitement a été réalisée à un an après la transplantation et comprenait la fonction rénale, l'incidence de rejet et les effets indésirables suspectés rapportés.

Cette étude a été menée dans le cadre d'un accord de collaboration entre OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes qui en est le promoteur. Le Professeur Gilles Blancho, qui dirige l'Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie (ITUN) au sein du CHU, en est l'Investigateur Coordonnateur.

En juin 2024, l'analyse positive de cette étude a été présentée en communication orale par le Professeur Gilles Blancho à l'*American Transplant Congress* à Philadelphie.

Dix patients candidats éligibles à une première transplantation rénale à faible risque de rejet, comme prévu au protocole, ont été inclus dans l'étude FIRsT dont huit étaient analysables (deux patients ont été criblés et inclus mais n'ont pas pu recevoir de greffe pour des raisons techniques). Le traitement par Tacrolimus (un inhibiteur de la calcineurine) a été arrêté 6 mois après la transplantation. Les huit patients ont reçu un an complet de traitement par pegrizeprium.

Aucune alerte de sécurité n'a été détectée avec pegrizeprium. Les effets indésirables étaient ceux classiquement observés en transplantation rénale. Le suivi pharmacologique a permis d'optimiser l'exposition au pegrizeprium et de maintenir une occupation élevée des récepteurs au cours de l'année de suivi. Après un suivi d'un an de tous les patients, non seulement aucun rejet aigu n'a été observé sous pegrizeprium, en particulier aucun épisode de rejet aigu n'est survenu après l'interruption du Tacrolimus, mais également aucune immunisation contre le donneur n'est apparue. L'un des enjeux clés de la transplantation d'organes reste de disposer d'alternatives aux inhibiteurs de la calcineurine avec des traitements immunosuppresseurs efficaces et un minimum d'effets secondaires, en particulier sur la fonction rénale afin de préserver la qualité de vie des patients, et un contrôle à long terme de la réaction immunitaire post-transplantation.

Ces données ont montré la sécurité du produit utilisé en combinaison et les premiers signes d'efficacité sans épisode de rejet aigu après un an de suivi post-transplantation rénale chez tous les patients de l'étude. Les résultats de l'exploration du profil de tolérance de pegrizeprium semblent prometteurs et encourageants pour la poursuite du développement en phase 2 chez des patients transplantés rénaux, en attente de solutions innovantes.

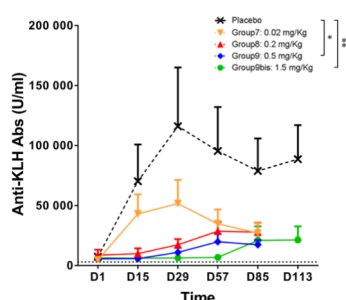
Clinicaltrials.gov : [NCT04837092](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04837092)

PHASE 1 CLINIQUE : DES RÉSULTATS POSITIFS

Un premier essai de phase 1 avec pegrizeprium a montré des résultats cliniques positifs. Le profil de tolérance clinique et biologique de ce nouveau produit s'est avéré très satisfaisant chez 64 volontaires sains recevant des doses croissantes du produit, en administration unique ou répétée. Par ailleurs, les premières données d'activité clinique, en utilisant un test au KLH, ont montré clairement une inhibition de la réponse anticorps contre le KLH et ceci de façon dose dépendante.

Les résultats de l'étude clinique de phase 1 de pegrizeprium ont montré une bonne tolérance clinique et biologique du produit. Son activité immunosuppressive chez l'homme a démontré que le produit avait tout le potentiel pour montrer une activité clinique dans le traitement de la transplantation et dans les maladies médiées par le système immunitaire.

Résultats de l'essai clinique de phase 1 : FR104/VEL-101, antagoniste sélectif de CD28, réduit de façon durable la réponse anticorps



- **Bonne sécurité¹** - démontrée
 - Absence d'événements biologiques cliniques
 - Pas de modification du nombre total de lymphocytes
- Absence d'élévation des cytokines
- Contrôle la réponse IgG (anti-KLH) jusqu'à 57 jours
- Contrôle les lymphocytes T folliculaires Helper et la réponse IgG
- Cellules Tfh corrélées avec l'activité des maladies auto-immunes

ACCORD DE LICENCE POUR PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104) DANS TOUTES LES INDICATIONS DE TRANSPLANTATION

En avril 2021, un accord de licence mondial a été conclu avec Veloxis Pharmaceuticals Inc. selon lequel OSE Immunotherapeutics lui octroie les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser pegrizeprium (VEL-101/FR104) dans toutes les indications de transplantation. En parallèle, OSE Immunotherapeutics conserve tous les droits pour développer pegrizeprium dans les maladies auto-immunes. Par cet accord, Veloxis développe pegrizeprium pour proposer une alternative thérapeutique potentielle dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.

Veloxis a mené un essai clinique d'escalade de dose de phase 1 pour évaluer pegrizeprium 1 évaluant la sécurité, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique de doses uniques croissantes de pegrizeprium administré en sous-cutané chez des participants sains par voie sous-cutanée. Les résultats de cet essai ont été présentés en communication orale à l'*American Transplant Congress* à Philadelphie (juin 2024).

Ces résultats cliniques positifs en sous-cutané faciliteront le choix de la dose en prévision d'une étude de phase 2 chez des patients ayant reçu une transplantation rénale.

En 2022, Veloxis avait obtenu une désignation « Fast Track » de la FDA pour le développement de pegrizeprium dans la prophylaxie contre le rejet de greffe.

CIBLE

La liaison de CD28 exprimée à la surface d'un lymphocyte avec ses ligands B7-1 (aussi appelé CD80) ou B7-2 (aussi appelé CD86) exprimés à la surface d'une cellule présentatrice d'antigènes fournit au lymphocyte T un signal nécessaire à son activation complète, c'est un signal de costimulation. Les signaux de costimulation régulent les réponses lymphocytaires. L'action pharmacologique sur ce signal de costimulation représente donc une voie thérapeutique nouvelle pour moduler des réponses immunes, ici pour combattre les réactions auto-immunes en diminuant les réponses immunes indésirables, et pour éviter le rejet de greffe.



Pegrizetrument est un anticorps monoclonal anti-CD28, c'est un fragment humanisé Fab monovalent hétérodimérique et il est pégylé.

Il neutralise l'interaction du CD28 avec ses ligands CD80 et CD86 (et également CD275/ICOS-L). Du fait de sa forme monovalente, pegrizetrument bloque les interactions CD28-CD80/86 sans activer les lymphocytes T (voir Figure ci-dessus).

Contrairement aux antagonistes de CD80/86, pegrizetrument n'empêche pas l'activité régulatrice puissante que produisent les interactions CTLA4-CD80/86. Ces interactions, sont essentielles pour l'activité suppressive des cellules lymphocytaires T régulatrices (Treg)¹. Pegrizetrument renforce donc l'activité suppressive dépendant de CTLA4 tout en inhibant les cellules effectrices T (Teff)¹⁵. Pegrizetrument est un produit pégylé bi-branché, il s'agit d'une modification chimique amplifiant sa pharmacocinétique pour une présence accrue du produit au niveau sanguin, cet ajout se fait sur son extrémité C terminale (cystéine C-terminale 2). Le produit ainsi pégylé induit un taux sanguin stable dans le temps, du fait de cette modification chimique.

MÉCANISME D'ACTION ÉTABLI IN VITRO

- Pegrizetrument inhibe sélectivement les interactions CD28-CD80/86 et celles du CD28-CD275
- Il inhibe la prolifération des cellules T et la synthèse de cytokines (Interféron gamma, interleukine-2)
- Il inhibe les réponses de cellules T effectrices particulières (cellules T effectrices mémoires)
- Il induit une réponse des cellules T régulatrices dépendantes du CTLA-4 aboutissant à une activité T suppressive

- Il n'induit pas d'activation spontanée des cellules T dépendantes du CD28

PREUVES DE CONCEPT CONFIRMÉES DANS DE NOMBREUX MODÈLES PERTINENTS *IN VIVO*

Dans des modèles de transplantation réalisés *in vivo* (greffe de cœur 3-5, de foie 6 et de rein 1,7, 8, les antagonistes de CD28 agissent en synergie avec d'autres produits (des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de la calcineurine (IC)). Cette classe de médicaments IC est un des traitements de référence avec la cyclosporine comme chef de file, souvent associée aux corticoïdes. L'allo-réactivité ou le rejet de la greffe est inhibé par le pegrizeprement, des cellules T régulatrices sont induites à la fois en périphérie et dans le greffon permettant des résultats de greffe probants observés à long terme. Pegrizeprement associé à des inhibiteurs de la calcineurine (IC sans corticoïdes ajoutés ; ou des IC à faible dose), est capable de prévenir le rejet de la greffe, d'inhiber le développement d'allo-anticorps et de prolonger la survie de la greffe à long terme.

D'autres modèles de pathologies auto-immunes réalisés *in vivo* ont démontré clairement l'efficacité du pegrizeprement (encéphalomyélite, polyarthrite rhumatoïde (Vierboom et al, 2016), uvéites, psoriasis). Ils ont confirmé le potentiel thérapeutique très important de cet anticorps monoclonal anti-CD28.

Le programme Européen FP7-HEALTH-2011 a permis de soutenir le développement préclinique du FR10 /VEL-101 dans des maladies auto-immunes T dépendantes (programme appelé TRIAD : « *Tolerance Restoration In Autoimmune Diseases* »).

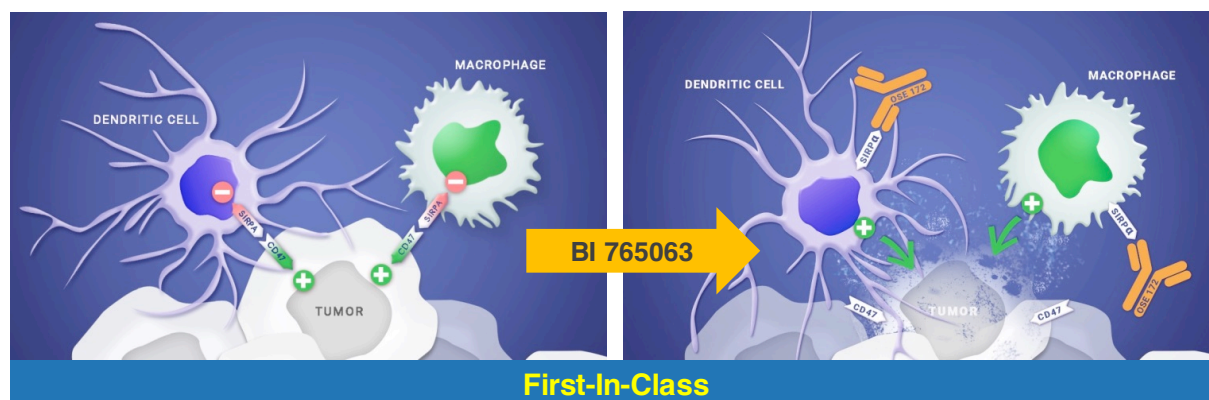
Les atouts principaux du FR104/VEL- 01, un des premiers produits de cette classe, portent sur les points suivants :

- Il s'agit d'un immunomodulateur antagoniste du CD28.
- La sélection et l'optimisation brevetée apportée sur ce produit sont essentielles pour son efficacité et sa sécurité avec le choix de développement d'un fragment monovalent (Fab').
- Le processus d'humanisation et de péglylation associée, amplifiant ses propriétés de pharmacocinétique, contribuent également à une meilleure efficacité et une tolérance satisfaisante.
- Il entraîne une diminution des cellules T effectrices jouant un rôle direct dans la pathologie des maladies auto-immunes.
- Il entraîne une action synergique avec les cellules T régulatrices suppressives.
- Il s'appuie sur un portefeuille de brevets solide.

5.1.2.2 BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371, ANTICORPS MONOCLONAUX SÉLECTIFS ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR MYÉLOÏDE SIRPα - EN ÉVALUATION CLINIQUE DANS DES ÉTUDES DE PHASE 1 DANS LES TUMEURS SOLIDES AVANCÉES ; EXTENSION DU DÉVELOPPEMENT DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES, RÉNALES ET MÉTABOLIQUES

BI 765063 et BI 770371 bloquent sélectivement l'interaction SIRPα/CD47 et augmentent ainsi la fonction des cellules myéloïdes : phagocytose des cellules tumorales et présentation d'antigènes tumoraux par les cellules dendritiques. BI 765063 et BI 770371 sont par ailleurs des inhibiteurs sélectifs de SIRPα qui, en raison de cette propriété et de l'absence de liaison et de blocage par SIRPγ, un récepteur très similaire, garantissent le maintien d'une réponse des lymphocytes T et la destruction de la tumeur médiée par les cellules T.

SIRPα est un récepteur exprimé par les macrophages capables de reconnaître, absorber et détruire les cellules cancéreuses. La liaison de ce récepteur à son ligand, le cluster de différenciation 47 (CD47), stoppe cette activité immunitaire. C'est pourquoi de nombreuses cellules cancéreuses déploient CD47 à leur surface pour échapper à la détection et à la destruction par le système immunitaire. Le blocage de SIRPα permet aux macrophages de renforcer leur activité immunitaire et de détruire les cellules cancéreuses.



SIRPα est exprimé par les cellules myéloïdes suppressives (MDSC, Myeloid-Derived Suppressor Cells) et par les macrophages associés à la tumeur (TAM, « Tumor Associated Macrophages ») et contrôle leur différenciation

La génération d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur est observée régulièrement dans la progression du cancer et implique plusieurs lignées cellulaires avec des fonctions suppressives. Les lymphocytes T régulateurs (appelés Treg) exercent une activité suppressive, la première génération d'inhibiteurs de point de contrôle agit sur ces cellules T régulatrices ou Treg (via les ligands des molécules CTLA-4, PD1 et PDL-1).

En parallèle, on observe la différenciation de lignées cellulaires suppressives d'origine myéloïdes (appelées MDSC, Myeloid-Derived Suppressor Cells) inhibant les fonctions des lymphocytes T effecteurs (par sécrétion de médiateurs comme TGF beta et l'IL-10). Ces cellules myéloïdes MDSC sont observées massivement dans le microenvironnement tumoral. En parallèle, les macrophages associés aux tumeurs appelées TAM (Tumour Associated Macrophages) s'accumulent également localement avec des fonctions suppressives favorisant la croissance tumorale.

Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de réduire ou éliminer ces cellules myéloïdes suppressives ou ces macrophages associés aux tumeurs. Une deuxième génération d'inhibiteurs de point de contrôle peut voir le jour en agissant sur ces nouvelles cibles cellulaires immunitaires suppressives.

Le développement clinique des programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 est mené dans le cadre de d'un accord de licence et de collaboration avec Boehringer Ingelheim qui en a acquis les droits exclusifs en avril 2018.

En mai 2024, Boehringer Ingelheim et OSE Immunotherapeutics ont annoncé l'extension de leur collaboration à deux nouveaux projets visant à développer des traitements first-in-class qui s'ajoutent aux programmes anti-SIRPα déjà en cours de développement en immuno-oncologie. Le premier concerne l'ouverture d'un nouveau domaine thérapeutique pour l'actif déjà développé en partenariat, il concernera un plus grand nombre de patients. Le second porte sur l'acquisition d'un nouvel actif :

- Un amendement à cet accord initial portant sur ces programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de phase 1 dans les tumeurs solides avancées) pour les développer dans les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).
- Le lancement d'un nouveau programme préclinique pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires via l'acquisition d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développé par OSE Immunotherapeutics.

PHASE 1 CLINIQUE DE BI 765063 DANS LES TUMEURS SOLIDES AVANCÉES

BI 765063, inhibiteur de SIRPα sur l'axe myéloïde SIRPα/CD47, est évalué par Boehringer Ingelheim dans différentes combinaisons chez des patients atteints d'un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou (CCSTC) ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou récurrent dans le cadre d'une étude internationale de phase 1b initiée en mai 2022 et menée aux États-Unis, en Europe et en Asie (NCT05249426). L'essai vise à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et des données préliminaires d'efficacité chez ces patients atteints de tumeurs solides. Des résultats prometteurs issus de la première étude de phase 1a, portant sur des données précoces d'efficacité clinique et des biomarqueurs prédictifs de la réponse et de la survie (portant sur SIRPα et non CD47) ont été présentés au congrès annuel de l'AACR (*American Association for Cancer Research*) en avril 2023.

Cette analyse de biomarqueurs a permis de caractériser l'impact de BI 765063 sur l'environnement tumoral.

Clinicaltrials.gov : [NCT03990233](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03990233)

PHASE 1 CLINIQUE D'ESCALADE ET D'EXPANSION DE DOSE DE BI 770371 DANS LES TUMEURS SOLIDES ET POURSUITE DE L'AVANCÉE DU DÉVELOPPEMENT CLINIQUE EN IMMUNO-ONCOLOGIE

BI 770371 est un nouvel anticorps monoclonal sélectif anti-SIRPα (copropriété OSE et Boehringer Ingelheim) reconnaissant à la fois les variants V1 et V2 de SIRPα (l'allèle V2 étant plus courant dans les pays asiatiques). Dans de nombreux types de cancer, CD47 constitue un puissant complexe de signalisation 'Don't Eat Me' à travers SIRPα déclencheur d'une cascade d'événements qui permettent aux cellules cancéreuses d'éviter d'être détectées par le système immunitaire inné, et qui freinent la capacité des macrophages à lutter contre le cancer. En bloquant l'interaction entre SIRPα et le cluster de différenciation 47 (CD47), l'antagonisme de SIRPα renforce l'immunité innée et restaure la fonction immunitaire des cellules myéloïdes dans le micro-environnement tumoral.

BI 770371 est actuellement étudié en monothérapie et en combinaison avec un inhibiteur de PD1 (BI 754091) dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose ([NCT05327946](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05327946)) mené au Canada, aux États-Unis et au Japon chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques montrant un profil de tolérance

gérable et une dose maximale tolérée non atteinte, ont été présentés à la conférence de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) en octobre 2023.

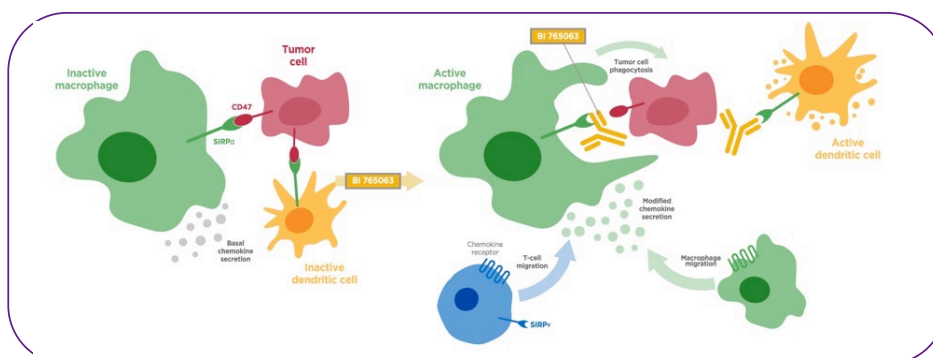
Grâce aux données positives issues des premières études cliniques, Boehringer Ingelheim va poursuivre l'avancée vers la prochaine phase de développement clinique du programme first-in-class SIRPα BI 770371 en immuno-oncologie. Ce programme sera conduit avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera maintenant évalué dans une étude de phase 1b.

Le programme de développement BI 770371 permettra d'élargir le potentiel thérapeutique des antagonistes sélectifs de SIRPα à différentes maladies ou affections couvrant les variants alléliques les plus fréquents de SIRPα, SIRPα V1 et SIRPα V2, exprimés par les cellules myéloïdes.

CIBLE

OSE Immunotherapeutics a identifié la cible SIRPα (*Signal Regulatory Protein alpha*) comme un point de contrôle majeur des cellules myéloïdes. La Société a mis au point un anticorps antagoniste sélectif de SIRPα, l'inhibiteur de point de contrôle BI 765063 (OSE-172), transformant le microenvironnement tumoral du fait d'un blocage des cellules suppressives et d'une activation des cellules effectrices antitumorales. Boehringer Ingelheim poursuivra ce programme avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération (qui sera maintenant évalué dans une étude de phase 1b).

L'optimisation réalisée sur ce produit fait l'objet de plusieurs familles de brevets déposées par la Société, dont le premier a été publié le 24 avril 2016.



MÉCANISME D'ACTION

BI 765063 et BI 770371 sont des anticorps monoclonaux : inhibiteurs de point de contrôle de nouvelle génération, ils bloquent de manière ciblée une fonction des cellules suppressives myéloïdes/monocytes/macrophages associées à la tumeur (TAM), ces cellules suppressives sont très nombreuses dans le microenvironnement tumoral et de mauvais pronostic dans des cancers agressifs car favorisant la croissance tumorale (*Chanmee T et al cancers 2014*).

BI 765063 et BI 770371 bloquent SIRPα, un récepteur fortement exprimé par les cellules myéloïdes et les cellules macrophagiques suppressives. Ils restaurent les fonctions effectrices de ces cellules suppressives, cette activité favorise la restauration de l'immuno-surveillance (Hanna R.N. et al ; *Science 2015*). Ils s'inscrivent également dans la combinaison

aux autres thérapies immunologiques, en particulier les inhibiteurs de point de contrôle agissant sur les lymphocytes T, à titre d'exemple ceux visant l'axe PD1 / PD-L1 ou les produits entraînant une stimulation du système immunitaire.

Ces produits innovants s'inscrivent dans la transformation des cellules décrites comme « TAM », macrophages associés à la tumeur et des cellules myéloïdes suppressives « MDSC » pour bloquer ces cellules à mauvais pronostic et les transformer en cellules effectrices de bon pronostic.

Des données d'études précliniques et translationnelles publiées (octobre 2020) dans le *Journal of Clinical Investigation* (JCI) montrent, dans des modèles *in vivo* chez le rongeur et *ex vivo* chez l'homme, l'efficacité et le mécanisme d'action de BI 765063, premier anticorps antagoniste sélectif du signal « Don't Eat Me » médié par SIRPα. Pour la première fois, l'équipe de R&D d'OSE a identifié le signal « Don't Find Me », un mécanisme complémentaire médié par SIRPα selon lequel les cellules cancéreuses échappent à la détection immunitaire en empêchant les lymphocytes T de pénétrer au cœur de la tumeur.

L'article intitulé : *"Selective SIRPα blockade reverses tumor T cell exclusion and overcomes cancer immunotherapy resistance"* (<https://www.jci.org/articles/view/135528/ga>) porte sur les travaux de l'équipe de R&D d'OSE qui a découvert que la stratégie anti-SIRPα inversait un mécanisme majeur de résistance et d'échappement à l'immunothérapie. Selon ce mécanisme, appelé « exclusion des lymphocytes T », les lymphocytes T activés ne peuvent pas pénétrer sur le site de la tumeur et restent bloqués à la périphérie. Les études réalisées dans des modèles *in vivo* de résistance aux anti-PD1, PD-L1 ou activateurs de costimulation 4-1BB, ont démontré que les lymphocytes T initialement bloqués à la marge de la tumeur pouvaient pénétrer efficacement au sein de celle-ci lorsqu'en parallèle, le frein SIRPα était bloqué. Le franchissement de cette barrière est associé à une modulation positive de l'expression des macrophages et de la sécrétion des chimiokines, permettant la pénétration des lymphocytes T au cœur de la tumeur.

PREUVES DE CONCEPT OBTENUES DANS DES MODÈLES *IN VIVO* AVEC BI 765063

Elles ont été obtenues dans des modèles de cancer agressifs comme le cancer primitif du foie (ou CHC : Carcinome Hépatocellulaire), le mélanome et le cancer du sein. Ces expériences ont confirmé un effet thérapeutique lorsque BI 765063 (OSE-172) est utilisé en monothérapie ou en combinaison thérapeutique soit avec un autre inhibiteur de point de contrôle, soit avec un stimulateur du système immunitaire, et qui peut être durable. L'effet thérapeutique est qualifié de durable car il n'a pas été possible de réimplanter une tumeur chez les animaux traités par BI 765063 (OSE-172), qui avaient développé une immunisation antitumorale. Le traitement par BI 765063 en monothérapie et en combinaison avec d'autres traitements d'immunothérapie induit une action antitumorale puissante et durable.

Les principaux résultats précliniques de BI 765063 ont été présentés lors de congrès internationaux sous forme de posters et de présentations orales (1-5) et ont montré que cet inhibiteur de point de contrôle :

- Transforme le microenvironnement tumoral immunosuppresseur *in vivo* et diminue la croissance tumorale dans un modèle de cancer du sein triple négatif ;
- Freine la dissémination des métastases dans un modèle de cancer du sein triple négatif ;
- En association avec un anticorps anti-PD1/PD-L1, synergie sur la survie dans le carcinome hépatocellulaire (CHC), ce qui renforce le rationnel en faveur d'un traitement en combinaison ;
- En combinaison avec d'autres immunothérapies, BI 765063 induit une forte réponse immunitaire T mémoire antitumorale, protégeant contre un rechallenge tumoral ;
- Modifie les cellules myéloïdes suppressives provenant d'ascites de cancers ovariens pour les rendre stimulatrices ;

- BI 765063 se lie sélectivement à SIRP α , et non à SIRP γ , un récepteur de costimulation nécessaire à la réponse des cellules T humaines.

(1) *Dual targeting of adaptive and innate checkpoints induces potent memory anti-tumor response*, Gauttier V. et al., EACR poster 2016

2) *Selective targeting of the SIRP α immune checkpoints, but not CD47, controls the polarization of macrophages*, Gauttier V. et al., EACR poster 2016

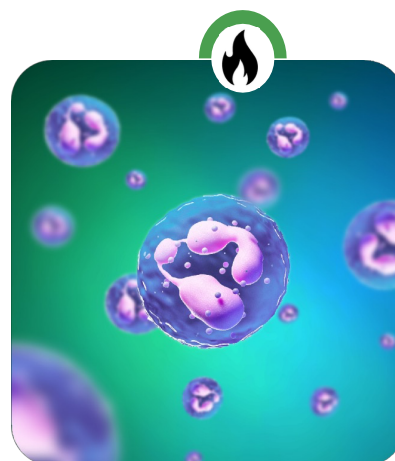
(3) *Control of immune tolerance by the SIRP α -CD47 pathway and Myeloid-Derived Suppressor Cells*, Poirier N. et al., EACR poster ICI 2016

(4) *Selective Targeting of the SIRP- α Immune Checkpoints to Dampen Suppression By Myeloid-Derived Suppressor Cells And Control Polarization of Human Macrophages*, Vanhove B et al 2016.

(5) *Selective targeting of SIRP α induces potent memory anti-tumor immune responses without presenting haematological toxicity*, Gauttier V et al., AACR poster 2017

5.1.3 PLATEFORME ANTICORPS MONOCLONAUX PRO-RÉSOLUTIFS

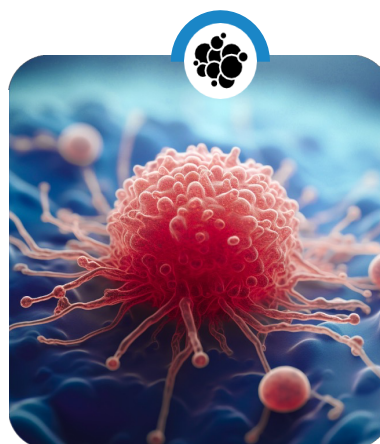
La plateforme Anticorps monoclonaux pro-résolutifs vise à contrôler l'inflammation médiée par les cellules myéloïdes (macrophages, neutrophiles). Dans la résolution de l'inflammation, **ABBV-230**, développé en partenariat avec AbbVie (suite à l'accord mondial exclusif de collaboration et de licence conclu en février 2024) est un premier anticorps agoniste de la cible ChemR23, exprimée sur les cellules myéloïdes, mis au point avec la capacité d'activer les voies de la résolution dans l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique. Ces résultats, publiés en préclinique dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques, en font un premier candidat vers la clinique pour une nouvelle classe thérapeutique. D'autres cibles sont en cours d'évaluation par les équipes de recherche de la Société.



5.1.4 PLATEFORME POINTS DE CONTRÔLE MYÉLOÏDES

La plateforme **Points de contrôle myéloïdes** vise à optimiser le potentiel thérapeutique des cellules myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques) en immuno-oncologie.

Un premier programme de recherche SIRPα a été licencié à Boehringer Ingelheim. Un deuxième programme est en cours sur la cible CLEC-1, un nouvel inhibiteur de point de contrôle exprimé par les cellules myéloïdes découvert par l'équipe d'OSE Immunotherapeutics en collaboration avec l'équipe du Dr Elise Chiffolleau (Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie de Nantes ⁽¹⁾).

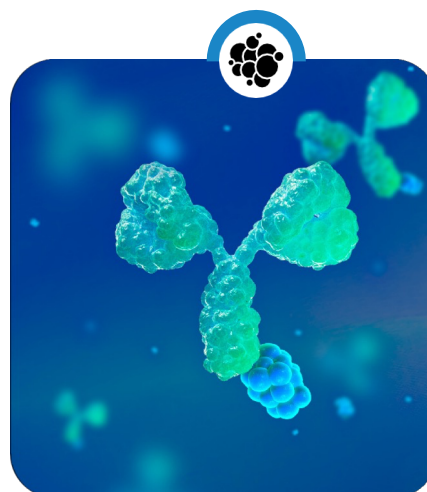


⁽¹⁾ Programme collaboratif mené par les équipes de recherche d'OSE Immunotherapeutics et du Dr Elise Chiffolleau (<https://cr2ti.univ-nantes.fr/research/team-1>) du Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie Translationnelle (CR2TI), UMR1064, INSERM, Nantes Université, au CHU de Nantes.

5.1.5 PLATEFORME CYTOKINE

La plateforme **BiCKI®** est une plateforme bifonctionnelle de protéines de fusion construire autour d'une ossature centrale anti-PD1 fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies pour augmenter l'efficacité antitumorale avec des cellules T spécifiques à la tumeur 'cis-potentiating'.

La technologie BiCKI® a été construite autour d'une ossature centrale anti-PD1 (OSE-279), choisie pour sa capacité de bio-production, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies. La technologie BiCKI® vise à inhiber les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires clés tout en délivrant simultanément des cytokines capables de moduler les cellules T régulatrices, et/ou d'augmenter les réponses des cellules T épuisées au sein de la tumeur.



5.1.6 PLATEFORME ARN THÉRAPEUTIQUE

Cette plateforme permet de délivrer une immunothérapie innovante codée par ARN (Acide Ribonucléique messager) au site de l'inflammation pour contrôler et/ou supprimer localement la réponse immunitaire et l'inflammation. Elle vise une nouvelle biologie qui ne peut pas être ciblée avec les traitements biologiques standards.

En juin 2024, la Société a présenté des données précliniques sur sa plateforme ARNm Thérapeutique dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires au congrès annuel FOCIS (*Federation of Clinical Immunology Societies*) à San Francisco.



5.1.7 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

La Société poursuit la sélection de cibles nouvelles et l'optimisation de produits identifiés en immuno-oncologie et immuno-inflammation. En particulier, d'autres inhibiteurs de point de contrôle et immunomodulateurs pourront être sélectionnés et optimisés sur la base de preuves de concept étayées en R&D pour entrer en développement.

La Société prévoit d'ajouter des nouveaux produits dans son portefeuille, de poursuivre le développement de ses programmes de recherche en préclinique et de les faire avancer en phase clinique soit par ses propres moyens, soit en co-développement dans le cadre d'un partenariat, dans des indications larges ou dans des indications de niche.

5.2 PRINCIPAUX MARCHÉS

5.2.1 MARCHÉ DE L'IMMUNO-ONCOLOGIE

EN IMMUNO-ONCOLOGIE : ÉVALUATION DU MARCHÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CANCER ET ÉVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU POUMON

Le marché mondial de l'immuno-oncologie est estimé à 48 milliards de dollars pour 2022 et à 127 milliards de dollars d'ici 2028, soit une augmentation annuelle de 21 % sur la période 2022 – 2028 d'après EvaluatePharma. Les inhibiteurs de point de contrôle devraient enregistrer une augmentation de 14,2 % pour atteindre 143,5 milliards de dollars à la fin de la même période.

Les principaux produits d'immunothérapie du cancer enregistrés sont des inhibiteurs de point de contrôle agissant sur les cellules T (Opdivo® BMS, Keytruda® Merck, Tecentriq® Roche, Yervoy® BMS, Imfinzi® Astra Zeneca).

ÉVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU POUMON

En 2022, un total de 2,5 millions de nouveaux cas (incidence) de cancer du poumon ont été recensés dans le monde (12,4 % du total des nouveaux cancers). Le cancer du poumon était la principale cause de décès par cancer avec 1,8 million de décès (mortalité) (18,7 % du total). Le cancer du poumon représente le plus fort taux de mortalité parmi 36 types de cancers, et le deuxième cancer le plus diagnostiqué (données recueillies dans 185 pays) *.

La mortalité de ce cancer est associée à un fort niveau de malignité et à un diagnostic à un stade avancé de la maladie. La majorité des patients atteints d'un CPNPC avec mutation exploitable sont traités en première ligne par un inhibiteur de point de contrôle (IPC).

La survie globale relative à 5 ans est de 23 % (cancer.net 2019, Doctor Approved Patient Information from ASCO®) et la population HLA-A2 représente 45 % de la population atteinte de CPNPC (chiffres similaires en Asie, aux États-Unis, dans l'Union Européenne).

Le CPNPC représente 85 %** de tous les cancers du poumon et le phénotype HLA-A2 est retrouvé dans environ 45 % de la population globale. Sur la base de la sélection des patients après échec à un IPC, la population ciblée par Tedopi® en deuxième ligne de traitement est donc considérée comme rare et avec un fort besoin médical. Étant donné l'usage très large des anti-PD(L)-1, et selon les données sur les échecs aux IPC, la population visée par Tedopi® pourrait être estimée à 100 000 patients par an dans 7 marchés majeurs à travers les États-Unis, l'Europe et le Japon.

*Bray F et al., CA Cancer J Clin. 2024 ; Bray, F et al. CA Cancer J. Clin. 2018; Sung, H et al. CA Cancer J. Clin. 2021; Rodak, O et al Cancers 2021

** <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>. Accessed November 2022

Les inhibiteurs de point de contrôle deviennent un traitement standard et sont de plus en plus utilisés dans différentes lignes de traitements précoces à tardives, le positionnement de Tedopi® post-inhibiteur de point de contrôle ne constitue pas une restriction de son marché potentiel. En se concentrant sur les patients en échec à un traitement par checkpoint immunitaire PD1/PD-L1, Tedopi® répond à un très fort besoin médical puisqu'aucun produit n'est enregistré à ce jour dans cette population en échappement immunitaire.

Les autres applications cliniques dans d'autres cancers ou les combinaisons thérapeutiques avec d'autres produits ne sont pas estimées à ce stade.

Société												
Cible	Vaccin multi-épitopes	TKIs (anti-angiogéniques)				Inhibiteurs de points de contrôle		ADCs				
Etude	ATALANTE-1	SAPPHIRE	CONTACT-01	LEAP-008	COSTAR Lung	PRESERVE-003	Tropion-LUNG1	EVOKE-01	CARMEN-LC03	NCT04928846		
n	219 118 résistance secondaire	500	350	405	750	600	604	580	554	698		
Traitement	Tedopi® vs docetaxel	Sitra + Opdivo vs. docetaxel	Cabo+Tecentriq vs. docetaxel	Lenva + Keytruda vs. docetaxel	Cobolimab + Jemperli vs. docetaxel	Gostistobart vs. docetaxel	datopotamab deruxtecan vs docetaxel	Sacituzumab Govitecan-hziy vs docetaxel	SAR408701 vs. docetaxel	Telisotuzumab Vedotin vs. Docetaxel		
Critères principaux	OS	OS	OS	PFS et OS	OS	OS	PFS et OS	OS	PFS et OS	PFS et OS		
Initiation	2017	Q3 2019	Q3 2020	Q2 2019	Dec 2020	Q2 2023	Q4 2020	Q4 2021	Q1 2020	Q1 2022		
Résultats	2022	Négatif	Négatif	Négatif	Q2 2025	Q2 2026	Négatif	Négatif	Négatif	Q1 2028		
		Données de tolérance d'essais précoces dans le CPNPC post-IPC										
- TEAEs G3/4	11%	53%	39%	78%	n.a.	43%	25-30%	> 50%	36%	36%		
Source	Besse et al. 2023	Borghaei et al, Annals Oncol 2023	Neal et al, ASCO 2022	Taylor et al, J. Clin. Oncol. 38, 1154-1163	Davar et al, SITC 2018	He et al, ASCO 2023	ESMO 2023 WCLC 2024	ASCO 2024	Gazzah et al, ASCO 2020	Camidge DR, et al. WCLC 2020		

ÉVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU PANCRÉAS

L'incidence de l'adénocarcinome canalaire pancréatique est en régulière augmentation dans les pays occidentaux et devrait devenir la deuxième cause de mortalité par cancer en 2030, après le cancer du poumon et avant le cancer du foie (Rahib L et al : *Projecting cancer incidence and deaths to 2030 : the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014*). Le pronostic de cette maladie reste très mauvais avec une survie à 5 ans inférieure à 5 %. Au pronostic, la plupart des patients ont des métastases (50 %) ou un cancer localement avancé (un tiers). En cas de maladie résécable, la résection chirurgicale suivie par une chimiothérapie adjuvante permet de traiter une minorité de patients, une récurrence apparaissant dans la période de suivi dans plus de 80 % des cas.

Le traitement standard de l'adénocarcinome pancréatique métastatique est resté la gemcitabine en monothérapie pendant près de 15 ans. Pendant plus de 10 ans, des dizaines d'essais cliniques randomisés de phase 3 ont évalué des combinaisons de cytotoxiques ou de cytotoxiques avec des thérapies ciblées sans réussir à démontrer une supériorité de ces traitements versus gemcitabine seule. Depuis 2011, des traitements par folforinox (Conroy T et al : *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011*) puis par nab-paclitaxel + gemcitabine ont démontré leur supériorité versus gemcitabine seule en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. Les taux de survie sans progression à 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 52.8 %, 12.1 % et 3.3 % dans le groupe folforinox.

Les résultats préliminaires de vaccins thérapeutiques ciblant directement des antigènes tumoraux (télomérase, protéines KRAS ou mésothéline) et GVAX (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – sécrétant des cellules tumorales pancréatiques allogéniques) ont montré une activité clinique modérée et un bon profil de tolérance [Middleton G et al. *Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open label, randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014*; Le DT et al. *A live-attenuated Listeria vaccine (ANZ-100) and a live-attenuated vaccine expressing mesothelin (CRS-207) for advanced cancers: phase I studies of safety and immune induction. Clin Cancer Res 2012*). Le DT et al. *Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2015*]

L'adénocarcinome pancréatique est associé à un nombre important de néoantigènes qui justifient le recours à l'immunothérapie. Les résultats plutôt modérés rapportés avec les inhibiteurs de point de contrôle ou les vaccins thérapeutiques utilisés seuls dans ce type de cancer peuvent s'expliquer par le rôle pivot du micro-environnement tumoral (le stroma) dans le développement et la progression de ce type de cancer. Un stroma fibreux dense associé à un adénocarcinome pancréatique forme une double barrière, physique et chimique, impliquée dans l'immunosuppression. Pour inverser cette immunosuppression, l'induction d'une chimiothérapie représente une option intéressante. Les cytotoxiques peuvent réduire la charge tumorale et activer le système immunitaire par la destruction des cellules cancéreuses. L'activation de néoantigènes tumoraux et de cytokines pro-inflammatoires est également une voie prometteuse pour réveiller les défenses immunitaires.

ÉVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

Le cancer de l'ovaire est le 7^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde, et la 8^{ème} cause de mortalité par cancer chez les femmes. Au niveau mondial, le taux de survie à 5 ans du cancer de l'ovaire est de 30 à 40 %. En 2021, le taux d'incidence

est de 43 500 (Europe et États-Unis). Après la première rechute, le cancer de l’ovaire est pris en charge comme une maladie chronique, nécessitant des cures répétées de chimiothérapie à base de platine. La chimiothérapie est arrêtée après 6 cycles. L’une des priorités majeures est alors d’allonger les intervalles de temps sans chimiothérapie en proposant aux patientes une stratégie de maintenance par thérapie ciblée (inhibiteurs de PARP ou bevacizumab). A leur première ou deuxième rechute, les patientes ont reçu à la fois un inhibiteur de PARP et bevacizumab. Celles qui progressent après inhibiteurs de PARP et bevacizumab représentent un besoin médical non satisfait : on leur propose alors une chimiothérapie seule, sans stratégie de maintenance : l’étude TEDOVA s’adresse à ces femmes.

5.2.2 MARCHÉ DES MALADIES IMMUNO-INFLAMMATOIRES

Le marché des maladies auto-immunes est un marché important qui intègre des acteurs majeurs de l’industrie pharmaceutique.

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique de l’intestin qui touche 3,3 millions de patients aux États-Unis, en Europe et au Japon *, ce qui représente chaque année 12,2 personnes sur 100 000 **. Environ 50 % des patients souffrent de la maladie modérée à sévère et ont recours au méthotrexate, aux corticostéroïdes, anti-TNFα, JAK, etc. Malgré les nombreux traitements disponibles, 25 à 30 % des malades restent sans traitement satisfaisant***.

En 2022, le marché global de la rectocolite hémorragique s’élevait 7,4 milliards de dollars. Ce marché est en croissance et pourrait atteindre 10,2 milliards de dollars en 2028*.

*EvaluatePharma

**Updated Incidence and Prevalence of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota (1970-2011). Loftus EV et al. October 2014).

***Drugs Context. 2019; 8: 212572 –doi: 10.7573/dic.212572

Les principaux acteurs dans le marché des maladies auto-immunes sont Johnson & Johnson (J&J), AbbVie, Amgen, Genentech / Roche, Astellas, UCB, Eli Lilly, Sanofi, Astra- Zeneca, Novartis, Biogen.

5.2.3 MARCHÉ DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Le marché mondial de la transplantation était estimé à 12,8 milliards de dollars en 2019 et devrait atteindre 25,8 milliards de dollars en 2027, soit un taux annuel d’augmentation de 9,3 %.

Au niveau mondial, 92,532 transplantations rénales ont été réalisées en 2021, soit 62 % des transplantations tous organes de 129 681 (*Global Observatory on Donation and Transplantation*).

Le marché des immunosuppresseurs, un traitement à vie pour le patient transplanté, devrait augmenter de 4 % par an dans la transplantation rénale (*Grandviewresearch.com, juin 2020*). Le rejet de greffe constituant un problème majeur pour les patients justifiant un traitement immunosuppresseur à vie et malgré les progrès réalisés dans les traitements immunosuppresseurs, le besoin d’avancée médicale au profit des patients receveurs d’une greffe du rein demeure très important (*Grand View Research, 2019*).

5.2.4 MARCHÉ DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE

Les maladies inflammatoires chroniques représentent la principale cause de décès dans le monde et leur incidence est en progression, ce qui confirme le besoin des patients en innovations de rupture pour répondre à des maladies très complexes. La prévalence des maladies associées à l'inflammation chronique devrait augmenter au cours des 30 prochaines années, notamment aux Etats-Unis. En 2014, environ 60 % des Américains souffraient d'au moins une maladie chronique, 42 % de plus d'une maladie chronique et 12 % des adultes souffraient d'au moins 5 maladies chroniques. Dans le monde, 3 personnes sur 5 décèdent en raison d'une maladie inflammatoire chronique comme l'accident vasculaire cérébral, les maladies respiratoires chroniques, les affections cardiaques, le cancer, l'obésité et le diabète*.

**Chronic Inflammation, Roma Pahwa ; Amandeep Goyal ; Pankaj Bansal ; Ishwarlal Jialal, mise à jour novembre 2020*

Le marché mondial des médicaments anti-inflammatoires s'élevait en 2019 à 93,88 milliards de dollars et devrait atteindre 191,42 milliards de dollars en 2027, soit une augmentation de 9,3 % (<https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/28/2040417/0/en/Anti-Inflammatory-Drugs-Market-to-Exhibit-9-3-CAGR-by-2027-Owing-to-Rising-Prevalence-of-Inflammatory-Health-Conditions-Fortune-Business-Insights.html>).

5.3 ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ

AVRIL 2012	Création de la société OSE Pharma
MARS 2015	Introduction en bourse de la Société et augmentation de capital d'un montant de près de 21,1 millions d'euros.
MAI 2016	Fusion d'OSE Pharma (Paris) avec Effimune (Nantes). Changement de nom en OSE Immunotherapeutics et implantation du siège social à Nantes.
DÉCEMBRE 2016	Signature d'une option de licence mondiale en 2 étapes avec Servier, société pharmaceutique internationale indépendante, pour développer et commercialiser lusvertikimab (OSE-127), antagoniste du récepteur à l'interleukine-7.
AVRIL 2018	Signature d'un accord mondial de collaboration et de licence en immuno-oncologie avec Boehringer Ingelheim pour développer l'anticorps monoclonal anti-SIRPa BI 765063 (OSE-172), un nouvel inhibiteur de point de contrôle. OSE Immunotherapeutics pourrait recevoir jusqu'à 1,1 milliard d'euros, si toutes les étapes prévues sont atteintes.
NOVEMBRE 2018	Reprise des droits mondiaux de FR104 (maintenant pegrizeprumant (VEL-101) par OSE Immunotherapeutics auprès de Janssen Biotech selon lesquels la Société obtient un accès exclusif à l'ensemble de la propriété intellectuelle, des données, des dossiers et des matériels développés par Janssen Biotech sur le programme FR104. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits.

FÉVRIER 2019	Levée par Servier de la première option de l'accord de licence mondiale en deux étapes pour la poursuite du développement clinique et la commercialisation potentielle de lusvertikimab (OSE-127) dans les maladies auto-immunes. Selon les termes de l'accord de licence, l'exercice de cette première option a déclenché le paiement par Servier d'un paiement d'étape de 10 millions d'euros (HT) à la Société, après la validation d'une étape de développement préalablement définie.
NOVEMBRE 2019	Accord de licence de Tedopi® en Corée avec Chong Kun Dang (CKD) Pharmaceuticals Corp. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics recevra des paiements d'étapes d'un montant total de 4,3 millions d'euros, dont 1,2 million d'euros à la signature et à l'atteinte d'une étape court terme, et des royalties sur les ventes du produit et une marge dans le cadre du prix de transfert à un niveau légèrement inférieur à une trentaine de pourcents.
DÉCEMBRE 2019	Résultats positifs de l'étude clinique de phase 1 de lusvertikimab (OSE-127) qui montrent un bon profil de sécurité et de tolérance du produit.
AVRIL 2020	Résultats positifs de l'étape 1 de l'essai clinique de phase 3 de Tedopi®, ATALANTE, dans le cancer du poumon non à petites cellules après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle : Critère principal de l'étape 1 atteint avec un taux de survie à 12 mois de 46 % chez les patients traités par Tedopi® très au-dessous de l'hypothèse négative de 25% (Fleming 25%- 40%) arrêt des nouvelles inclusions du fait de la pandémie de COVID-19 et suivi des malades inclus. Résultats présentés au congrès 2020 de l'ESMO.
NOVEMBRE 2020	Augmentation de capital, lancée le 16 novembre, de 18,6 millions d'euros au moyen d'un placement privé.
FÉVRIER 2021	Signature d'un contrat de financement de 25 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement pour élargir le développement clinique de ses programmes leaders en immunothérapie. Ce financement sera composé de trois tranches réparties en deux tranches de 10 millions d'euros et une de 5 millions d'euros.
AVRIL 2021	Signature d'un accord de licence mondial avec Veloxis Pharmaceuticals pour le développement, la fabrication et la commercialisation de FR104 (maintenant pegrizeprium (VEL-101), antagoniste de CD28, sur le marché de la transplantation d'organes. OSE Immunotherapeutics pourra recevoir jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels, dont un paiement de 7 millions d'euros dû à la signature et des redevances échelonnées sur les ventes. En parallèle, OSE Immunotherapeutics conserve tous les droits pour développer FR104 dans les maladies auto-immunes.
MAI 2021	Résultats positifs de phase 1 de BI 765063, inhibiteur first-in-class de SIRPα, dans les tumeurs solides, présentés au congrès de l'ASCO 2021. Les données montrent une bonne tolérance de BI765063 et une efficacité en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides et lourdement prétraités.
SEPTEMBRE 2021	Résultats de Phase 1 d'escalade de dose de BI 765063 dans les tumeurs solides avancées, présentés au congrès de l'ESMO 2021. Les données de la Phase 1 d'escalade de dose ont montré une bonne tolérance de BI 765063 en monothérapie et en combinaison avec l'anti-PD1 ezabenlimab et des

signes prometteurs d'activité clinique chez des patients atteints de tumeurs solides et lourdement prétraités.

Résultats positifs de l'essai de phase 3 de Tedopi® (ATALANTE) chez des patients HLA-A2 positifs souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules après échec d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (PD1/PD-L1), présentés au congrès de l'ESMO.

MAI 2023 OSE Immunotherapeutics détient l'intégralité des droits mondiaux d'OSE-127/ lusvertikimab. OSE Immunotherapeutics et Servier avaient signé un accord d'option de licence en deux étapes en décembre 2016. Les deux sociétés ont décidé d'un commun accord de mettre fin à cette option en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique et, d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur. En conséquence, OSE Immunotherapeutics continue activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique.

JUILLET 2023 Avis favorable sur la désignation statut orphelin octroyé par l'Agence européenne des médicaments pour OSE-127/lusvertikimab dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

OCTOBRE 2023 Premiers résultats positifs de l'essai clinique de phase 1/2 évaluant OSE-279, un anticorps monoclonal anti-PD1 à forte affinité, chez des patients atteints de tumeurs solides, à la conférence « AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics » à Boston. Premiers résultats cliniques de phase 1 de BI 770371, un nouvel anticorps monoclonal anti-SIRPα évalué dans les tumeurs solides, à la conférence de l'ESMO à Madrid. Dans cet essai de phase 1, Boehringer Ingelheim évalue BI 770371 en monothérapie et en combinaison avec ezabenlimab, un inhibiteur du point de contrôle PD1 (BI 754091).

FÉVRIER 2024 OSE Immunotherapeutics et AbbVie ont conclu un partenariat stratégique pour développer OSE-230, un anticorps monoclonal dans la résolution de l'inflammation sévère et chronique. Selon les termes de cet accord, AbbVie a obtenu une licence mondiale exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser OSE-230 (renommé ABBVIE-230). OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement initial de 48 millions de dollars et pourrait recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation. Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics pourrait recevoir des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales d'OSE-230.

MAI 2024 OSE Immunotherapeutics et Boehringer Ingelheim ont étendu leur collaboration avec deux nouveaux projets :
Un nouveau programme préclinique pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires via l'acquisition d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développé par OSE.

Selon les termes de cette acquisition d'actif préclinique, OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement à la signature de 13,5 millions d'euros et pourra recevoir un paiement d'étape potentiel à court terme de 17,5 millions d'euros.

Un amendement à l'accord actuel de collaboration et de licence portant sur les programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de phase 1 dans les tumeurs solides avancées) prévoit l'extension du développement de ces programmes aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).

Cet amendement prévoit le rachat partiel par Boehringer Ingelheim des futures royalties et d'un paiement unique de 25,3 millions d'euros. Par ailleurs, Boehringer Ingelheim bénéficiera d'une option de rachat supplémentaire lors d'un développement ultérieur qui déclenchera un paiement unique ainsi que l'augmentation d'un paiement d'étape sur les ventes. Tous les autres paiements d'étapes de développement, réglementaires et sur les ventes jusqu'à 1,1 milliard d'euros sont maintenus, comme prévu dans l'accord initial.

JUIN 2024

OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes présentent une analyse positive de l'essai clinique de Phase 1/2 évaluant l'immunothérapie FR104/VEL-101 en transplantation rénale au Congrès 2024 'American Transplant Congress' (Philadelphie, 1er – 5 juin).

NOVEMBRE 2024

L'étude clinique de phase 2 CoTikiS évaluant l'anticorps anti-IL-7 récepteur Lusvertikimab dans la rectocolite hémorragique a montré des résultats cliniquement probants et statistiquement significatifs. Lusvertikimab a atteint le critère principal (amélioration du score de Mayon modifié) pour chaque dose testée pendant la période d'induction du traitement de 10 semaines. L'étude a également montré des résultats positifs très favorables sur les critères principaux secondaires avec un taux significativement élevé de rémission endoscopique et clinique.

DÉCEMBRE 2024

La Société a publié un point clinique sur les avancées de Tedopi® :

- ARTEMIA : Protocole de l'essai clinique approuvé au niveau mondial. Une majorité de pays ouverts et de sites activés, la totalité prévue au premier semestre 2025. Premiers patients inclus dans cette étude internationale de Phase 3 d'enregistrement de Tedopi® en monothérapie en deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).
- TEDOVA : Fin du recrutement des patientes dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en monothérapie ou en combinaison avec Keytruda® dans le cancer de l'ovaire ; étude promue et menée par le groupe français de cliniciens en oncologie ARCAGY-GINECO. Résultats attendus au deuxième trimestre 2026.
- CombiTED : Fin du recrutement des patients dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en combinaison avec Opdivo® en deuxième ligne de traitement du CPNPC prévue au premier trimestre 2025 ; étude promue et menée par la fondation italienne FoRT. Résultats attendus au deuxième semestre 2026.
- TEDOPaM : Fin du recrutement des patients dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en combinaison avec une chimiothérapie dans l'adénocarcinome pancréatique avancé ou métastatique l'année dernière ; étude promue et menée par le groupe français de cliniciens en oncologie GERCOR. Le recrutement dans l'étude TEDOPaM a été finalisé en mai 2023 avec un total de 136 patients inclus. Résultats attendus au premier semestre 2025.

5.4 STRATÉGIE ET OBJECTIFS

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie intégrée qui développe, en propre ou en partenariat, des immunothérapies visant à contrôler le système immunitaire pour l'immuno-oncologie et immuno-inflammation.

L'objectif de la Société est de devenir un acteur international de premier plan dans le domaine de l'immunothérapie. OSE Immunotherapeutics vise à élargir et accélérer le développement de son portefeuille de produits au stade clinique et à explorer de nouvelles indications thérapeutiques dont le besoin médical est fort.

La Société maîtrise les technologies d'immuno- régulation et d'immuno- activation du système immunitaire avec des équipes et des expertises internationales complémentaires impliquées dans la recherche et l'optimisation des candidats médicaments, le développement pharmaceutique de biothérapies, le développement clinique et l'enregistrement. La Société dispose d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs permettant des avancées thérapeutiques significatives.

OSE Immunotherapeutics dispose d'un portefeuille de cinq produits d'immunothérapie en cours de phase clinique de la phase 1 à la phase 3. La Société développe en parallèle ses plateformes technologiques et choisit les candidats les plus innovants pour entrer en développement préclinique puis clinique, seule ou dans le cadre d'un accord de partenariat avec un groupe pharmaceutique, pour des produits visant plusieurs indications et un marché plus large. Elle développe des produits activateurs (activation) ou régulateurs (suppression) immunologiques lui permettant d'identifier et de choisir les cibles les plus pertinentes pour réaliser des produits agonistes ou antagonistes utiles en immuno-oncologie ou en immuno-inflammation.

Pour réaliser ces objectifs, la Société prévoit de poursuivre ses projets en clinique et en préclinique pour créer un portefeuille plus riche et accélérer le passage de ses programmes de recherche en préclinique en phase clinique. Elle prévoit d'avancer ses programmes de développement soit par ses propres moyens, soit en co-développement dans le cadre de nouveaux accords de collaboration et de licence avec des acteurs industriels impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation ou de régulation. Ses produits pourront être développés dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt clinique, dans des indications larges en partenariat avec des industriels pharmaceutiques ou dans des indications de niche en propre.

5.4.1 UNE STRATÉGIE DYNAMIQUE DE DÉVELOPPEMENT EN PARTENARIAT BASÉE SUR UN PORTEFEUILLE DE PRODUITS INNOVANTS

Les partenariats conclus avec des groupes pharmaceutiques internationaux permettent à OSE Immunotherapeutics d'accélérer le développement clinique de ses produits. Tout comme avec AbbVie (accord conclu en février 2024), Boehringer Ingelheim et Veloxis, la Société s'attache à trouver les « bons » partenaires, qui vont placer le produit dans leur portefeuille comme un programme d'intérêt et mettre toutes les ressources nécessaires pour codévelopper le produit et *in fine* répondre aux besoins des patients.

Par ailleurs, les partenariats représentent un élément fort du business modèle de la Société en générant des revenus non dilutifs qui permettent de financer les programmes de R&D sur des nouvelles cibles et entités thérapeutiques.

Grâce au potentiel de ses programmes les plus avancés, la Société a conclu des partenariats stratégiques mondiaux avec des sociétés pharmaceutiques internationales de premier plan pour mener le développement clinique de produits clés :

ABBV-230

Accord de collaboration et de licence mondiale exclusive avec AbbVie le 28 février 2024 pour développer, fabriquer et commercialiser ABBV-230. OSE Immunotherapeutics recevra un paiement initial de 48 millions de dollars et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation. Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales d'ABBV-230.

PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104)

Accord de collaboration et de licence exclusive (conclu le 26 avril 2021) avec Veloxis Pharmaceuticals pour le développement, la fabrication et la commercialisation de pegrizеprument, antagoniste de CD28, sur le marché de la transplantation d'organes. Par cet accord, Veloxis prévoit de développer pegrizеprument pour proposer une nouvelle option thérapeutique dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.

Selon cet accord, OSE Immunotherapeutics recevra de Veloxis jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels dont un paiement de 7 millions d'euros dû à la signature, des paiements d'étapes liés au développement, à l'enregistrement et à la commercialisation du produit ainsi que des redevances échelonnées sur les futures ventes potentielles. Veloxis prendra en charge tous les coûts de production, de développement et de commercialisation de pegrizеprument dans les indications de transplantation.

Veloxis Pharmaceuticals, Inc., a obtenu en janvier 2022 l'acceptation de la demande d'IND aux États-Unis pour pegrizеprument pour mener un essai clinique aux États-Unis promu par Veloxis. Dans le cadre de l'accord de licence mondiale signé en avril 2021, cette première étape a déclenché un paiement de 5 millions d'euros de Veloxis Pharmaceuticals, Inc. à OSE Immunotherapeutics. Depuis lors, un essai de phase 1, promu et mené par Veloxis, a été mené chez le volontaire sain pour évaluer une nouvelle formulation sous-cutanée.

BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371

Accord de collaboration et de licence exclusive (conclu en avril 2018) avec Boehringer Ingelheim pour développer conjointement BI 765063 (OSE-172) et les anticorps SIRPα découlant de la technologie : Boehringer Ingelheim prend en charge financièrement le développement du produit dans plusieurs types de cancers, son enregistrement et sa mise sur le marché au plan international.

Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics recevra de Boehringer Ingelheim un montant potentiel de plus de 1,1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de mise sur le marché et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit. Ce montant inclut un paiement de 15 millions d'euros à la signature du contrat (reçu en avril 2018), un paiement d'étapes de 15 millions d'euros (reçu en juin 2019) suite à l'obtention de l'autorisation de l'essai clinique (en mars 2019) un paiement d'étape de 8 millions d'euros (reçu en octobre 2021) au traitement du premier patient dans la phase d'expansion de l'étude de phase 1 dans le cancer avancé MSS (Microsatellite Stable) de l'endomètre ou colorectal (en septembre 2021) et un paiement d'étape de 10 millions d'euros (reçu en mai 2022) au démarrage de la phase 1b menée par Boehringer Ingelheim dans le carcinome hépatocellulaire avancé et dans le cancer tête et cou.

Grâce aux données cliniques positives de ces premières études, Boehringer Ingelheim poursuit l'avancée du développement du traitement first-in-class SIRPα BI 770371 avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera maintenant évalué dans une étude de phase 1b en immunologie du cancer.

En mai 2024, OSE Immunotherapeutics et Boehringer Ingelheim ont étendu leur collaboration avec deux nouveaux projets

- Un nouveau programme préclinique sera lancé pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires via l'acquisition d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développé par OSE.

Selon les termes de cette acquisition d'actif préclinique, OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement à la signature de 13,5 millions d'euros et pourra recevoir un paiement d'étape potentiel à court terme de 17,5 millions d'euros.

- Un amendement à l'accord actuel de collaboration et de licence portant sur les programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de phase 1 dans les tumeurs solides avancées) prévoit l'extension du développement de ces programmes aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).

Cet amendement prévoit le rachat partiel par Boehringer Ingelheim des futures royalties et d'un paiement unique de 25,3 millions d'euros. Par ailleurs, Boehringer Ingelheim bénéficiera d'une option de rachat supplémentaire lors d'un développement ultérieur qui déclenchera un paiement unique ainsi que l'augmentation d'un paiement d'étape sur les ventes. Tous les autres paiements d'étapes de développement, réglementaires et sur les ventes jusqu'à 1,1 milliard d'euros sont maintenus, comme convenu entre les parties dans leur accord initial.

Par ailleurs, la Société pourrait accélérer le développement de certains de ses produits en co-développement dans le cadre de nouveaux accords de collaboration et de licence avec des acteurs industriels impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation ou de régulation. Ses produits pourront être développés dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt clinique, dans des indications larges.

5.4.2 DES PRODUITS PROPRIÉTAIRES DÉVELOPPÉS EN DIRECT

TEDOPI®

ATALANTE - Des résultats positifs finaux de l'étude clinique de phase 3 de Tedopi® dans le cancer du poumon non à petites cellules

Les résultats de l'essai de phase 3 Tedopi®, ATALANTE, ont montré des bénéfices significatifs de survie de Tedopi® versus un traitement standard de chimiothérapie (docetaxel ou permethrexed) chez les patients HLA-A2 positifs, atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaires. Les patients de l'essai souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules en résistance secondaire étaient en échec aux traitements par inhibiteurs de point de contrôle donnés en deuxième ligne, une population de patients traités en troisième ligne, difficiles à traiter et à fort besoin médical.

ARTEMIA - Un essai d'enregistrement de phase 3 confirmatoire en cours pour positionner Tedopi® en deuxième ligne en résistance secondaire post-immunothérapie

Sur la base des résultats de l'étude ATALANTE, OSE Immunotherapeutics a lancé un nouvel essai de phase 3 en vue de l'enregistrement de Tedopi®. Cet essai clinique confirmatoire évalue Tedopi® versus le traitement standard, en deuxième ligne de traitement chez des patients exprimant le biomarqueur HLA-A2 atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé. Le dossier complet pour initier cette nouvelle phase 3 de Tedopi® a été déposé

fin 2023 auprès de la FDA, ces éléments ont été revus positivement par l'Agence américaine début 2024 et ont permis une mise en route de l'essai pivot au deuxième semestre 2024.

TEDOVA est une étude clinique de phase 2 à deux bras de traitement évaluant Tedopi® en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire anti-PD-1 Keytruda® (pembrolizumab) versus le traitement de référence chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de première ou deuxième rechute platine sensible, dont la maladie est contrôlée après chimiothérapie avec platine et qui ont déjà reçu un traitement par bevacizumab et un inhibiteur de PARP ((Poly ADP-Ribose Polymerase). Au total, 180 patients ont été incluses dans l'étude et les résultats sont attendus au deuxième trimestre 2026 ([NCT04713514](#), promoteur : ARCADY-GINECO).

Combited est étude clinique de phase 2 à trois bras de traitement évaluant Tedopi® en combinaison avec l'inhibiteur de point de contrôle anti-PD1 Opdivo® (nivolumab) ou Tedopi® plus chimiothérapie ou chimiothérapie seule en deuxième ligne de traitement chez des patients HLA-A2 positifs souffrant d'un CPNPC métastatique après une première ligne de chimio-immunothérapie. Au total, l'étude prévoit 105 patients et la fin du recrutement est prévue au cours du deuxième trimestre 2025. Les résultats sont attendus au deuxième semestre 2026 ([NCT04884282](#), promoteur : FoRT).

TEDOPaM est une étude clinique de phase 2 randomisée, non comparative évaluant Tedopi® en association avec une chimiothérapie par FOLFIRI versus FOLFIRI en traitement de maintenance chez des patients de génotype HLA-A2 souffrant d'un adénocarcinome pancréatique (ADCP) avancé ou métastatique, sans progression après 8 cycles d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX. Le recrutement dans l'étude TEDOPaM a été finalisé en mai 2023 avec un total de 136 patients inclus. En mars 2025, la Société et le GERCOR ont annoncé l'étude avait atteint son objectif principal, montrant des résultats positifs selon les hypothèses statistiques prédéfinies, et une toxicité minimale avec Tedopi® en combinaison avec FOLFIRI en traitement de maintenance. Le suivi des patients se poursuit et des analyses translationnelles sont en cours, et des résultats plus détaillés seront présentés lors d'un prochain congrès médical (NCT03806309, promoteur : GERCOR).

En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce aux résultats positifs de la première étude de phase 3, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit dans certaines régions.

OSE-279

OSE-279 est en phase 1/2 clinique dans les tumeurs solides avancées depuis décembre 2022. Il s'agit d'une étude en ouvert d'escalade et d'expansion de dose visant à déterminer la dose maximum tolérée et/ou la dose recommandée pour la phase 2 de l'anti-PD1 OSE-279 en monothérapie. Les objectifs secondaires incluent l'évaluation de l'activité antitumorale, l'évaluation du profil de tolérance, la pharmacocinétique et l'occupation du récepteur ou le profil de pharmacodynamie.

Des premiers résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance, dont un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, ont déjà été observés et présentés lors de congrès internationaux.

Suite à ces résultats, OSE-279 est évalué en combinaison avec Tedopi® dans un essai clinique de phase 1/2 en première ligne du CPNPC chez des patients HLA-A2 positifs avec une expression élevée de PDL-1.

LUSVERTIKIMAB (OSE-127)

L'étude de phase 2 CoTikiS randomisée et en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de lusvertikimab versus placebo chez 136 patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère, en échec ou en perte de réponse à un (des) traitement(s) antérieur(s). CoTikiS est une étude de 50 semaines, comprenant une période d'induction de 10 semaines évaluant deux doses (450 mg et 850 mg) de lusvertikimab contre placebo, suivie d'une période supplémentaire en ouvert (OLE) de 24 semaines au cours de laquelle tous les sujets ont reçu des perfusions toutes les 4 semaines lusvertikimab 850 mg et une période de suivi de sécurité de 16 semaines sans traitement.

En juillet puis en novembre 2024, OSE Immunotherapeutics a annoncé des résultats cliniquement probants et statistiquement significatifs de l'étude CoTikiS. Ces résultats ont été complétés en février 2025 et présentés au congrès 2025 de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Disease).

- Lusvertikimab a montré des résultats statistiquement significatifs sur le critère d'évaluation principal et sur les critères secondaires chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique (RCH) pendant la période d'induction de 10 semaines de l'étude de Phase 2 randomisée en double aveugle CoTikiS ; des résultats présentés en session orale plénière du Top 10 des présentations de l'ECCO 2025.
- Lusvertikimab a mis en évidence des taux élevés de rémission clinique et endoscopique après 10 semaines de traitement, ainsi que des taux cliniquement significatifs d'amélioration histologique et histo-endoscopique de la muqueuse.
- Lusvertikimab a réduit fortement le taux de calprotectine fécale (CPF) après 10 semaines de traitement, la CPF étant un biomarqueur objectif de l'inflammation de la muqueuse chez les patients atteints de RCH, et une valeur prédictive précoce de la réponse histologique et endoscopique.
- Une efficacité statistiquement significative a été démontrée en termes de réponse clinique et endoscopique dans le sous-groupe de patients atteints de RCH ayant une CPF à baseline élevée (> 250 µg/g).
- Un bon profil de sécurité et de tolérance a été observé, sans signaux de sécurité cliniquement pertinents.

Ces résultats d'efficacité et de tolérance représentent une étape majeure dans le développement clinique de lusvertikimab, et un catalyseur puissant pour les étapes à venir. Lusvertikimab a démontré une preuve d'efficacité clinique significative dans la rectocolite hémorragique, et la Société prévoit de continuer son évaluation en raison du potentiel de produit 'first-in-class' qu'il représente et qui pourrait bénéficier aux patients souffrant de diverses maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques.

La Société présentera des données d'efficacité et de sécurité de la période d'extension en ouvert (Open Label Extension – OLE) de 24 semaines de l'étude de Phase 2 CoTikiS dans la RCH, à la conférence 2025 « *Digestive Disease Week* » qui se tiendra à San Diego (du 3 au 6 mai).

En parallèle du développement clinique, lusvertikimab (OSE-127) est développé en préclinique dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique. Ce programme, développé en collaboration avec l'Université de Kiel, vise à évaluer, dans des modèles de xénogreffes avec des cellules issues de patients, le potentiel thérapeutique de lusvertikimab (OSE-127) à cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée du récepteur à l'IL-7 chez 84 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B ou T.

5.4.3 RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT : POURSUITE ACTIVE DE NOUVEAUX PROGRAMMES INNOVANTS DE RECHERCHE, DES PLATEFORMES DE RECHERCHE BREVETÉES, ÉVOLUTION DU PORTEFEUILLE DE PRODUITS EN PHASE CLINIQUE

La recherche et le développement sont au cœur de l'activité de la Société. Pour mener ses programmes de développement, la Société utilise ses ressources internes et a recours à des partenariats avec des instituts de recherche publics et à des sous-traitants spécialisés. La Société dispose d'un laboratoire de recherche sur son site nantais où les équipes mènent différentes activités d'optimisation et des études précliniques.

La Société s'appuie sur des expertises internes et internationales en immunothérapie avec notamment des modèles ad hoc de vaccination à base de cellules T, de microenvironnement des tumeurs (immuno-oncologie basée sur les cellules T), de maladies auto-immunes et inflammatoires, et permettant une accélération du développement. Elle se développe également grâce à son réseau d'experts cliniques dans ces pathologies à composante immunitaire.

OSE Immunotherapeutics s'appuie sur ses plateformes de recherche brevetées pour générer une forte valeur :

- **Plateforme Anticorps monoclonaux pro-résolutifs** qui vise à améliorer la résolution de l'inflammation et à optimiser le potentiel thérapeutique du ciblage des neutrophiles et des macrophages en I&I. **ABBV-230** (licencié à AbbVie) est le premier candidat issu de cette plateforme, d'autres programmes de recherche sont en cours sur des nouvelles cibles GPCRs.
- **Plateforme Points de contrôle myéloïdes** qui vise à optimiser le potentiel thérapeutique des cellules myéloïdes en IO en ciblant les récepteurs immunitaires régulateurs exprimés par les macrophages et les cellules dendritiques. **BI 770371** (licencié à Boehringer Ingelheim) est le candidat le plus avancé généré par cette plateforme. D'autres programmes de recherche sont en cours, en particulier le nouvel anticorps monoclonal **anti-CLEC-1** qui a montré des résultats précliniques positifs en monothérapie.
- **Plateforme Cytokine.** La technologie **BiCKI®**, une technologie bifonctionnelle de protéines de fusion construite autour d'une ossature centrale anti-PD1 fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies pour augmenter l'efficacité antitumorale avec des cellules T spécifiques à la tumeur 'cis-potentiating'. Un premier programme a été acquis par Boehringer Ingelheim. La technologie **Cytomask®**, une technologie qui contribue à améliorer la sécurité et l'efficacité des traitements à base de cytokine. Elle permet de fixer une séquence de liaison particulière capable de masquer une cytokine. Cette technologie de masquage maintient la cytokine inactive jusqu'à ce qu'elle atteigne la cellule immunitaire ciblée, telles que les cellules T exprimant PD1 fréquemment retrouvées au sein de la tumeur. Quand la cytokine atteint ces cellules spécifiques, le masque est levé et la cytokine devient active. Cette approche ciblée permet de réduire les effets indésirables et d'améliorer l'efficacité du traitement en activant spécifiquement les bonnes cellules immunitaires au sein du micro-environnement tumoral.
- **Plateforme ARNm thérapeutique** qui permet de délivrer une immunothérapie innovante codée par ARN au site de l'inflammation pour contrôler et/supprimer localement la réponse immunitaire et l'inflammation.

La Société va poursuivre le développement de produits innovants en R&D et préclinique dans le cadre de collaborations de recherche avec des centres de recherche d'excellence, ou dans le cadre de programmes collaboratifs menés au sein de consortium financés dans le cadre d'appels à projets.

5.5 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

5.5.1 PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

OSE Immunotherapeutics est assistée dans ses démarches et actions de protection de ses droits de propriété intellectuelle par des cabinets spécialisés en propriété intellectuelle.

5.5.1.1 LA TECHNOLOGIE MEMOPI® ET LE PRODUIT TEDOPI® (OSE -2101)

La Société est, avec OPI (sa filiale détenue à 100%), propriétaire des droits mondiaux sur Tedopi®.

Tedopi® fait spécifiquement l'objet de plusieurs familles de brevets.

La thérapie immunitaire T et le traitement des métastases cérébrales (patients HLA-A2 positifs)

La Société a déposé le 6 novembre 2014 une demande de brevet internationale (WO2016/070928) portant sur une thérapie immunitaire T spécifique pour une utilisation dans le traitement des métastases cérébrales de patients HLA-A2 positifs. Cette demande de brevet ouvre des nouvelles indications potentielles pour ses produits dans le domaine des métastases cérébrales, une localisation métastatique compliquant plusieurs cancers.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés en Europe et à l'international.

La thérapie immunitaire et une réponse T mémoire précoce

OSE Pharma a déposé le 29 juin 2015 une demande de brevet internationale (WO2017/000983) portant sur une thérapie immunitaire T spécifique capable d'induire une réponse de cellules T-mémoire précoce chez des patients HLA-A2 positifs. Ce brevet couvre le mode d'administration du produit.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés en Europe et à l'international.

Méthode de préparation d'une émulsion stable et composition de peptides particulières

OSE Immunotherapeutics a déposé le 24 janvier 2018 une demande de brevet internationale (WO2018/138110) portant sur une méthode de préparation d'une émulsion stable à une échelle industrielle et sur le produit prêt à l'emploi. Les revendications des brevets délivrés de cette famille couvrent la composition comprenant la combinaison de peptides de natures différents de Tedopi.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés et en cours d'examen en Europe et à l'international.

Traitement en combinaison avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire

OSE Immunotherapeutics a déposé le 27 novembre 2017 une demande de brevet internationale (WO2019/101347) portant sur une méthode de traitement du cancer impliquant des administrations séquentielles de Tedopi® et d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés et en cours d'examen en Europe et à l'international.

5.5.1.2 FR104

Le portefeuille relatif au produit FR104 portant sur des anticorps antagonistes anti-CD28 comprend des familles de demandes de brevet et de brevets suivants :

Famille 1

Cette famille, au nom de l'INSERM, concerne l'anticorps CD28.3 et des anticorps dérivés de celui-ci.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2002/051871 déposée le 26 décembre 2001 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet français déposée le 26 décembre 2000 sous le numéro FR0017025.

Cette famille comprend un brevet délivré aux États-Unis.

Famille 2

Cette famille, codétenue avec l'INSERM, concerne une structure particulière d'anticorps monovalent recombinant, en particulier dérivé de l'anticorps CD28.3.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2010/082136 déposée le 13 janvier 2010 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 14 janvier 2009 sous le numéro EP09290029.9.

Cette famille comprend des brevets délivrés au Canada, aux États-Unis et au Japon.

Famille 3

Cette famille, codétenue avec l'INSERM, concerne un procédé de sélection d'un ligand monovalent du récepteur CD28 humain capable de se lier à l'épitope de l'anticorps CD28.3.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2011/042891 déposée le 8 octobre 2010 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet français déposée le 9 octobre 2009 sous le numéro FR0904866.

Cette famille comprend des brevets délivrés en Europe et aux États-Unis.

Famille 4

Cette famille, codétenue avec l'INSERM, concerne des anticorps humanisés dérivés de l'anticorps CD28.3 et leur utilisation comme médicament.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2011/101791 déposée le 16 février 2011 et qui revendique la priorité de deux demandes de brevet européen déposées le 18 février 2010 et 13 juillet 2010 respectivement sous les numéros EP10290080.0 et EP 10290389.5.

Cette famille comprend des brevets délivrés en Europe, au Canada, aux États-Unis et au Japon. **C Ce**

Famille 5

Cette famille, au nom d'OSE Immunotherapeutics, concerne un régime d'administration d'anticorps humanisés dérivés de l'anticorps CD28.3.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2017/103003 déposée le 15/12/2016 et revendiquant la priorité de deux demandes de brevet européen déposées le 15 décembre 2015 et le 22 novembre 2016 respectivement sous les numéros EP 15200281.2 et EP16306537.8.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

5.5.1.3 OSE-127 OU LUSVERTIKIMAB

Le portefeuille relatif au projet OSE-127 portant sur des anticorps antagonistes anti-IL-7Rα comprend quatre familles de brevets et demandes de brevet.

Famille 1

Cette famille porte sur des anticorps anti-IL-7Rα antagonistes de la voie IL7. Elle concerne en particulier l'anticorps en cours de développement.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2015189302 déposée le 10 juin 2015 et qui revendique la priorité de deux demandes, une demande provisoire américaine US 62/010117 déposée le 10 juin 2014 et une demande de brevet européen EP15305078.6 déposée le 23 janvier 2015.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevet délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 2

Cette famille porte sur des anticorps humanisés dirigés contre CD127, la chaîne alpha du récepteur à IL-7. Elle concerne en particulier l'anticorps lusvertikimab en cours de développement.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2018/104483 déposée le 7 décembre 2017 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 9 décembre 2016 sous le numéro EP16306655.8.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevet délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 3

Cette famille porte sur une méthode de traitement de cancers CD127+ avec des agents anti-CD127, notamment des anticorps, ayant une activité ADCP+ mais non ADCC.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2022/248940 déposée le 27 mai 2022 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet américain déposée le 28 mai 2021 sous le numéro 17/334,158.

Cette famille comprend des demandes de brevet en cours d'examen ou en cours d'enregistrement en Europe, aux États-Unis, en Chine, au Japon et à Hong-Kong.

Famille 4

Une quatrième famille porte sur une méthode de prédiction de la réponse thérapeutique à un traitement avec un modulateur de l'IL7R et à l'identification de biomarqueurs prédictifs.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2023/232826 déposée le 30 mai 2023 et qui revendique la priorité de la demande de brevet européen déposée le 30 mai 2022 sous le numéro EP22305790.2.

Cette famille comprend des demandes de brevet en cours d'examen en Europe, aux États-Unis, au Canada, en Chine et au Japon.

5.5.1.4 MD-707 ET OSE-703 OU EFFI-3

Famille 1

Cette famille porte sur des anticorps anti-IL-7R α antagoniste de l'IL7 et cytotoxique.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2013056984 déposée le 4 octobre 2012 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 19 octobre 2011 sous le numéro EP11306353.1. Elle comprend des brevets délivrés en Europe, aux États-Unis et au Japon.

Cette famille comprend des brevets délivrés en Europe, aux États-Unis et au Japon.

Famille 2

Cette famille conçue pour l'immuno-oncologie concerne un anticorps anti-IL-7R α non antagoniste de l'interleukine 7, présentant une activité cytotoxique.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2017/149394 déposée le 28 février 2017 et qui revendique la priorité d'une demande provisoire américaine déposée le 29 février 2016 sous le numéro 62/301271.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 3

Cette famille porte sur des réactifs, composés anti CD127 utilisés pour une méthode de tri cellulaire Tcell eff /T reg.

Cette famille est détenue en copropriété avec l'AP-HP et l'établissement Français du Sang.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019043065 déposée le 29 août 2018 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 29 août 2017 sous le numéro EP17306109.4.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe et aux États-Unis.

5.5.1.5 BI 765063 (OSE-172) OU EFFI-DEM

Le portefeuille relatif au projet BI 765063 est relatif à des anticorps dirigés contre SIRP α et leurs utilisations. Il comprend plusieurs familles de brevets et demandes de brevet.

Famille 1

La première famille de demandes de brevet et brevets concerne des anticorps anti-SIRP α , notamment pour le traitement du cancer et des maladies infectieuses.

Cette famille comprend une demande internationale WO2016/063233 déposée le 21 octobre 2015 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 24 octobre 2014 sous le numéro EP14190370.8.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 2

La seconde famille de demandes de brevet et brevets concerne l'utilisation des anticorps anti-SIRP α pour le traitement du cancer.

Cette famille concerne également l'utilisation d'anticorps anti-SIRP α en combinaison avec des composés d'inhibiteurs de points de contrôle pour certaines indications thérapeutiques (cancers solides).

Cette famille comprend une demande internationale WO 2017/068164 déposée le 21 octobre 2016 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 octobre 2015 sous le numéro EP15190918.1.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés, en cours d'enregistrement ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 3

La troisième famille de demandes de brevet et brevets concerne des anticorps anti-SIRP α humanisés.

Cette famille comprend une demande internationale WO 2017/178653 déposée le 14 avril 2017 et revendiquant la priorité d'une demande provisoire américaine US 62/322,707 et d'une demande de brevet européen EP 17305182.2.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 4

La quatrième famille de demandes de brevets et brevets concerne l'utilisation d'anticorps anti-SIRP α (dont BI 765063), en particulier pour le ciblage de patients désignés V1 (une des principales catégories de SIRP); et capables d'augmenter la « cross-présentation » d'antigènes à des cellules T.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019/175218 déposée le 13 mars 2019 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen EP 18 305 271.1. La date théorique d'expiration de cette famille est mars 2039.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe, aux États-Unis et en Chine.

Famille 5

Une cinquième famille de brevets concerne un composé bifonctionnel comprenant d'une part un anticorps anti-SIRP α (dont BI 765063) et d'autre part, couplé à cet anticorps, un immuno-agent tel que PD-1.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019/073080 déposée le 15 octobre 2018 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen EP 17 306 396.7. La date théorique d'expiration de cette famille est octobre 2038.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés, en cours d'enregistrement ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 6

Une sixième famille de brevets concerne l'utilisation de biomarqueurs prédictifs de la réponse d'un patient à un traitement d'un cancer par un anticorps anti-SIRP α .

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2024/105180 déposée le 16 novembre 2023 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européenne EP 22306687.9 déposée le 16 novembre 2022. La date théorique d'expiration de cette famille est novembre 2043. Les phases nationales/régionales sont à engager en mai 2025.

Famille 7

Une septième famille de brevets concerne de nouveaux anticorps anti-SIRP α , et leur utilisation pour certaines indications thérapeutiques.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2022/254379 déposée le 2 juin 2022 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet étatsunienne US63/197,259, d'une demande de brevet étatsunienne US63/325,828, et d'une demande de brevet étatsunienne US63/339,326. La date théorique d'expiration de cette famille est juin 2042.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

5.5.1.6 BICKI®, NOUVELLE TECHNOLOGIE D'INHIBITEURS BISPÉCIFIQUES DE POINTS DE CONTRÔLE VISANT LE RÉCEPTEUR PD-1 ET D'AUTRES CIBLES INNOVANTES

La nouvelle technologie de protéines de fusion bispécifiques est construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279) fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies.

Un portefeuille relatif à cette plateforme comprend plusieurs familles de brevet.

5.5.1.6.1 OSE-279 ET VARIANTS

Ces anticorps sont des antagonistes de PD-1 (inhibiteur de point de contrôle immunitaire) et font l'objet d'une famille de brevets.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2020/127366 déposée le 17 décembre 2019 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306801.4.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés, en cours d'enregistrement ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

5.5.1.6.2 BICKI OSE-279

Cette famille couvre la plateforme OSE-279 de ciblage de PD-1 (anti-PD-1) sur laquelle est greffé au moins un ligand biologique tel qu'un autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

La famille est basée sur une demande internationale WO2020/127369 déposée le 17 décembre 2019 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306799.0.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe et à l'international.

5.5.1.6.3 BICKI SIRP

Cette famille concerne des anticorps composés bifonctionnels comprenant une première partie anticorps anti-PD1, fusionnée à une seconde partie SIRP, notamment SIRP alpha et des variants de SIRP alpha.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2020/127373 déposée le 17 décembre 2019 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306810.5.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe et à l'international.

5.5.1.6.4 MONO MONO CYTOKINE

Cette famille concerne un format d'anticorps comprenant un seul domaine de liaison à un antigène spécifique des cellules immunes et une seule cytokine.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2022/214653 déposée le 8 avril 2022 et revendiquant la priorité de deux demandes de brevet européen déposée le 9 avril 2021 sous le numéro EP21305462.0 et le 30 septembre 2021 sous le numéro EP21200350.3.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen ou d'enregistrement en Europe et à l'international.

5.5.1.6.5 MONO MONO SIRP

Cette famille concerne un format d'anticorps comprenant un seul domaine de liaison à un antigène spécifique des cellules immunes et une seule molécule immuno-activatrice telle que SIRPa ou SIRPg.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2022/214652 déposée le 8 avril 2021 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 9 avril 2021 sous le numéro EP21305463.8.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe et aux États-Unis.

5.5.1.6 NOUVEAUX ANTICORPS CIBLANT CHEM R23, NOTAMMENT DESTINÉS AU TRAITEMENT DE MALADIES INFLAMMATOIRES

Ces anticorps ciblent le mécanisme de résolution de l'inflammation, avec action au niveau du récepteur CMKLR1 (ChemR23) de cellules myéloïdes. Deux familles de brevet se rapportent à ces anticorps.

Famille 1

La première famille de brevets couvre des anticorps anti ChemR23.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019/193029 déposée le 3 avril 2019 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 3 avril 2018 sous le numéro EP 18 305 395.8. La date théorique d'expiration de cette famille est avril 2039.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 2

La seconde famille de brevet couvre des anticorps anti ChemR23 améliorés.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2021069709 déposée le 9 octobre 2020 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 9 octobre 2019 sous le numéro 19306322.9 et d'une demande de brevet européen déposée le 9 octobre 2019 sous le numéro 19306323.7. La date théorique d'expiration de cette famille est octobre 2040.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 3

La troisième famille porte sur l'utilisation d'anticorps anti ChemR23 pour le traitement de maladies caractérisées par une expression élevée de chémérine.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2024/028509 déposée le 4 août 2023 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 5 août 2022 sous le numéro EP22306191.2. Les phases nationales/régionales sont à engager en février 2025. La date théorique d'expiration de cette famille est août 2043.

Famille 4

La quatrième famille porte sur l'utilisation d'anticorps anti ChemR23 pour le traitement de maladies caractérisées par une nétose importante.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2024/028508 déposée le 4 août 2023 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 5 août 2022 sous le numéro EP22306192.0 et d'une demande de brevet européen déposée le 19 juin 2023 sous le numéro EP23305971.6. Les phases nationales/régionales sont à engager en février 2025. La date théorique d'expiration de cette famille est août 2043.

5.5.1.7 NOUVEAUX ANTICORPS CIBLANT SIRP GAMMA

Trois familles de demandes de brevet et brevets portent sur des anticorps dirigés contre SIRP gamma et leurs utilisations thérapeutiques.

Famille 1

La première famille porte sur l'utilisation des anticorps dirigés contre SIRP gamma pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2018149938 déposée le 15 février 2018 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 17 février 2017 sous le numéro EP 17305184.8. La date théorique d'expiration de cette famille est février 2038.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 2

La deuxième famille porte sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre SIRP gamma (et en particulier sur l'épitope de SIRP gamma ; interaction avec CD47), pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2020/039049 déposée le 22 août 2019 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 22 août 2018 sous le numéro EP 18 306 131.6. La date théorique d'expiration de cette famille est août 2039.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe, aux États-Unis et au Canada.

Famille 3

La troisième famille porte sur de nouveaux anticorps antagonistes spécifiques de SIRP gamma pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2023/094698 déposée le 29 novembre 2022 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 29 novembre 2021 sous le numéro EP21306660.8.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe, aux États-Unis, au Japon et en Chine.

5.5.1.8 NOUVEAUX ANTICORPS CIBLANT CLEC-1

Ces produits ciblent la lectine 1 de type C, désignée CLEC-1 pour le traitement de pathologies variées. Ils impliquent plusieurs familles de demandes de brevet et brevets.

Famille 1

La première famille, codétenue avec l'INSERM et Nantes Université, porte sur l'utilisation des anticorps dirigés contre CLEC-1 pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2018/073440 déposée le 20 octobre 2017 et revendique la priorité de deux demandes européennes déposées sous le numéro EP16306381.1 et EP17305988.2.

Cette famille comprend des brevets et demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 2

Cette famille codétenue avec l'INSERM et Nantes Université porte sur des anticorps chimérique anti-CLEC1.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2021/110990 déposée le 4 décembre 2020 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 5 décembre 2019 sous le numéro EP 19306583.6.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 3

Une troisième famille, codétenue avec l'INSERM et Nantes Université, porte sur des anticorps humanisés dirigés contre CLEC-1 pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2022/258714 déposée le 8 juin 2022 et qui revendique la priorité de la demande de brevet européen déposée sous le numéro EP 21305777.1.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe et à l'international.

Famille 4

Une quatrième famille, codétenue avec l'INSERM et Nantes Université, porte sur l'utilisation de composés réduisant la voie de signalisation induite par l'interaction CLEC-1/TRIM21, et leur utilisation en thérapie.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2023/083890 déposée le 9 novembre 2022 et qui revendique la priorité de la demande de brevet européen déposée le 9 novembre 2021 sous le numéro EP 21306571.7.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe, aux États-Unis, au Japon et en Chine.

Famille 5

Une cinquième famille porte sur des protéines de fusion hétérodimériques comprenant CLEC.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2024/028347 déposée le 1^{er} aout 2023 et qui revendique la priorité de la demande de brevet européen déposée le 1^{er} aout 2022 sous le numéro EP 22306163.1. Les phases nationales/régionales sont à engager en février 2025. La date théorique d'expiration de cette famille est aout 2043.

5.5.1.9 BIOMARQUEURS DE TRAITEMENT AUX ANTI-TNF ALPHA

Cette famille concerne des biomarqueurs permettant d'évaluer la réponse à un traitement thérapeutique par des agents anti-TNF alpha. Cette famille est détenue en copropriété avec le CHU de Nantes.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019025624 déposée le 3 août 2018 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 3 août 2017 sous le numéro EP17306039.3. La date théorique d'expiration de cette famille est août 2038.

Cette famille comprend des brevets et des demandes de brevets délivrés ou en cours d'examen en Europe et aux États-Unis.

5.5.1.10 CLEARAABS

Cette famille porte sur des molécules capables de reconnaître et d'éliminer spécifiquement des anticorps choisis, et leur utilisation pour le traitement des maladies telles que les maladies auto-immunes et les maladies inflammatoires.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2023/198806 déposée le 13 avril 2023 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 13 avril 2022 sous le numéro EP22305542.7.

Cette famille comprend des demandes de brevets en cours d'examen en Europe, aux États-Unis, au Japon et en Chine.

5.5.1.12 CD28

Cette famille porte sur des protéines bispécifiques construites comprenant une partie anti-CD28 fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2024/028386 déposée le 2 aout 2023 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 2 aout 2022 sous le numéro EP22306169.8. Les phases nationales/régionales sont à engager en février 2025. La date théorique d'expiration de cette famille est aout 2043.

5.5.1.13 RNABS

Le portefeuille portant sur les technologies relatives aux nanoparticules lipidiques (LNP) pour le transport d'ARNm comprend les familles suivantes.

Famille 1

Cette famille porte sur des LNPs comprenant des domaines de liaison à un antigène présent à la surface de cellules immunes activées pour le transport d'ARNm codant pour des protéines activatrices de ces cellules immunes.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2024/200823 déposée le 29 mars 2024 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 30 mars 2023 sous le numéro EP23305452.7, le 18 juillet 2023 sous le numéro EP23306239.7 et le 31 octobre 2023 sous le numéro EP23306891.5. Les phases nationales/régionales sont à engager en septembre 2025. La date théorique d'expiration de cette famille est mars 2044.

Famille 2

Cette famille porte sur des LNPs comprenant des domaines de liaison à un antigène présent à la surface de cellules immunes activées pour le transport d'ARNm codant pour des protéines inhibitrices de ces cellules immunes.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2024/200826 déposée le 29 mars 2024 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 30 mars 2023 sous le numéro EP23305459.2 et EP23305453.5, le 6 juillet 2023 sous le numéro EP23306145.6, le 18 juillet 2023 sous le numéro EP23306240.5 et le 31 octobre 2023 sous le numéro EP23306892.3. Les phases nationales/régionales sont à engager en septembre 2025. La date théorique d'expiration de cette famille est mars 2044.

Famille 3

Cette famille porte sur une méthode de production simplifiée de LNPs comprenant des domaines de liaison à un antigène pour le ciblage d'organes ou de cellules spécifiques.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2024/200820 déposée le 29 mars 2024 revendiquant la priorité des demandes de brevet européen déposée le 30 mars 2023 sous le numéro EP23305453.5 et EP23305459.2, le 6 juillet 2023 sous le numéro EP23306145.6, le 18 juillet 2023 sous le numéro EP23306240.5 et le 31 octobre 2023 sous le numéro EP23306892.3. Les phases nationales/régionales sont à engager en septembre 2025. La date théorique d'expiration de cette famille est mars 2044.

5.5.1.14 REMARQUE

La stratégie suivie par OSE Immunotherapeutics en matière de brevets est d'assurer l'existence et de protéger les droits de propriété intellectuelle qui sont le fondement de ses programmes de recherche de médicaments et, le cas échéant, de poursuivre en justice les atteintes portées à ses droits de propriété intellectuelle.

5.5.2 MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

OSE Immunotherapeutics possède un certain nombre de marques déposées et en cours de dépôt ainsi que des noms de domaines enregistrés, dont l'URL de son site web, ainsi qu'un certain nombre de domaines comprenant les termes « ose-immuno » et « oseimmunotherapeutics ». La Société détient la marque OSE IMMUNOTHERAPEUTICS.

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société a fait protéger les marques OSE IMMUNOTHERAPEUTICS, TEDOPI, ARTEMIA, OSE-CYTOMASK dans les principaux territoires où elles sont utilisées (France, Union Européenne, Royaume Uni, États-Unis, Chine, Corée).

5.6 Position concurrentielle

5.6.1 LES TRAITEMENTS DU CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES

Malgré les nouveaux traitements, les taux de survie à 5 ans sont autour de 7 % pour les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) : Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer*. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>).

Pour le cancer du poumon non à petites cellules, une classification dite « TNM » est utilisée qui prend en compte les aspects de la tumeur du poumon (Tumor), la présence éventuelle de cellules cancéreuses dans les ganglions (Nodes), et l'existence éventuelle de métastases (Metastasis). En fonction du résultat de cette classification, les cancers du poumon non à petites cellules sont dits « de stade évolutif 0, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb ou IV », de gravité croissante.

Les différents traitements actuels en fonction des stades et les différentes lignes de traitements :

Le traitement des cancers du poumon de type non à petites cellules varie selon leur nature et leur stade d'évolution. Les types histologiques sont le plus souvent des adénocarcinomes (40,8%), des carcinomes épidermoïdes (21,4%), des carcinomes à larges cellules (3%) et d'autres formes de carcinomes (20,4%) (Howlader N et al 2013) :

- . Stade d'évolution I : chirurgie consistant à enlever la partie du poumon atteinte ou le poumon entier. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- . Stade d'évolution Ib : chirurgie éventuellement suivie d'une chimiothérapie. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- . Stade d'évolution IIa et IIb : chirurgie suivie d'une chimiothérapie. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- . Stade d'évolution IIIa : chimiothérapie, éventuellement associée à la chirurgie ou à une radiothérapie ;
- . Stade d'évolution IIIb : chimiothérapie associée à une radiothérapie, la chirurgie est exceptionnelle ;
- . Stade d'évolution IV : chimiothérapie qui peut être associée à d'autres types de traitement (« thérapie ciblée » lorsqu'un gène est exprimé par exemple EGFR (Récepteur du facteur de croissance épidermique) avec une mutation particulière, il existe des inhibiteurs de tyrosine kinase agissant sur les mutations observées sur ce gène).

Deux tiers des carcinomes bronchiques non à petites cellules sont diagnostiqués au stade métastatique.

Les options thérapeutiques du cancer du poumon sont multiples et dépendent du stade d'évolution de la maladie, des antécédents médicaux et de l'âge et de l'état du patient : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

Les traitements de référence dans le cadre de la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules de stade limité sont la chirurgie ou la radiothérapie. Le traitement chirurgical consiste à ôter la tumeur afin d'éliminer mécaniquement toutes les cellules cancéreuses de l'organisme pour les empêcher de continuer à se multiplier.

Toutefois, le cancer du poumon est habituellement diagnostiqué à un stade plus tardif de son évolution et son extension régionale ou à distance ne justifie souvent plus de traitement chirurgical.

Pour les stades localement avancés, une chimiothérapie associée à une radiothérapie plus ou moins suivie d'une immunothérapie peut être administrée. Pour les stades métastatiques, une immunothérapie ou une thérapie ciblée est généralement proposée en fonction des caractéristiques génétiques du cancer du poumon et de chaque patient.

A un stade métastatique, les traitements de première ligne à base de platine sont administrés : c'est alors une chimiothérapie combinée au platine. Ceux qui répondent ou ont une maladie stabilisée peuvent recevoir en maintenance de la première ligne, par exemple du pemetrexed pour les cancers d'un type histologique particulier non épidermoïde, et du docetaxel chez les autres patients.

Les principaux inhibiteurs de points de contrôle dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules sont actuellement :

Keytruda® (pembrolizumab) est le premier inhibiteur de point de contrôle enregistré en première ligne après une supériorité établie par rapport à la chimiothérapie pour les patients exprimant fortement le marqueur PD-L1 (environ 25 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules en stade invasif ou métastatique exprimant le marqueur PD-L1 > 50% au niveau tumoral). Il est également enregistré en première ligne en combinaison avec la chimiothérapie pour tout type de patients, indépendamment du niveau de leur marqueur PD-L1. Il est enregistré en combinaison avec Opdivo® en première ligne de traitement dans le CPNPC métastatique dont l'expression tumorale PD-L1 est ≥ 1 %. Il est également enregistré comme traitement adjuvant après résection chirurgicale et chimiothérapie à base de platine chez les patients atteints d'un CPNPC stade IB (T2a > 4 cm), stade II ou IIIA.

La combinaison **Yervoy®** (ipilimumab) + **Opdivo®** (nivolumab) a été enregistrée en 2020 en première ligne du CPNPC dont l'expression tumorale PD-L1 est ≥ 1 %.

Tecentriq® (atezolizumab) est enregistré en première ligne, en combinaison avec Avastin® et une chimiothérapie. Il a également obtenu l'enregistrement en première ligne de traitement du cancer du CPNPC métastatique chez les patients avec une forte expression tumorale de PD-L1 (TC $\geq 50\%$ ou IC $\geq 10\%$), sans aberration tumorale du gène AGFR ou ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase). Une deuxième ligne de traitement sera proposée en cas d'intolérance ou de progression de la maladie (s'il n'y a pas de mutation ou d'anomalie moléculaire de type EGFR ou ALK accessible à une thérapie ciblée).

Tecentriq® a été enregistré comme traitement adjuvant après chirurgie et chimiothérapie par platine dans le CPNPC de stade II-IIIa, chez des patients avec une expression tumorale PD-L1 ≥ 1 %.

Libtayo® (cemiplimab) (anti-PD1 de Regeneron) est enregistré dans le cancer du poumon en première ligne si les patients atteints de cancer CPNPC métastatique ont une forte expression tumorale de PD-L1 score $\geq 50\%$.

En novembre 2022, ce produit est enregistré également en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine dans le cancer du poumon avancé et métastatique pour des patients sans anomalie génétique identifiée pour lesquels il existe une thérapie ciblée disponible (gènes EGFR ALK ROS-1).

5.6.2 TRAITEMENTS ACTUELS DU CANCER DU POUMON METASTATIQUE EN DEUXIEME LIGNE THERAPEUTIQUE ET CHOIX DU COMPARATEUR POUR LA PHASE 3

Les traitements enregistrés en deuxième ligne thérapeutique (après échec d'un premier traitement) sont les inhibiteurs de point de contrôle de type pembrolizumab et nivolumab, et deux chimiothérapies : le docetaxel et le pemetrexed (+ l'erlotinib, une thérapie ciblée pour des patients avec une mutation particulière). Docetaxel et pemetrexed sont considérés comme traitements de référence en deuxième ligne et ils sont utilisés en troisième ligne après échec de inhibiteurs de point de contrôle, ils sont les comparateurs retenus dans l'essai de phase 3 de Tedopi®, ARTEMIA.

Une chimiothérapie intraveineuse combinant deux médicaments (avec ou sans l'ajout de la thérapie ciblée appelée bevacizumab) représente le traitement principal pour les patients qui souffrent d'un CPNPC métastatique.

En cas de rechute ou de récurrence du cancer, des traitements de deuxième et de troisième ligne peuvent être administrés. Les traitements appropriés de deuxième et de troisième ligne dépendent du traitement de première ligne auquel le patient a été soumis ainsi que de son état de santé général. Les solutions de traitement incluent : chimiothérapie (pemetrexed ou docetaxel), immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab) quand elle n'est pas administrée comme un traitement de première ligne, thérapie antiangiogénique (nintédanib ou ramucirumab) en combinaison avec le docetaxel, et des thérapies ciblées (afatinib, géfitinib, erlotinib, osimertinib, dabrafenib en combinaison avec trametinib, crizotinib, céritinib, alectinib, brigatinib ou lorlatinib) pour les patients présentant des altérations moléculaires.

- Les patients dont les tumeurs présentent des mutations de l'EGFR (Récepteur du facteur de croissance épidermique) qui ont reçu un traitement de première ligne avec des médicaments tels qu'erlotinib, géfitinib ou afatinib, et chez qui la mutation T790M de l'EGFR est confirmée, peuvent être ensuite traités avec osimertinib.
- Les patients qui présentent une mutation BRAF confirmée ayant reçu un traitement de première ligne à base de dabrafenib et de trametinib peuvent recevoir une chimiothérapie de deuxième ligne à base de platine.
- Les patients dont les tumeurs présentent des remaniements de l'ALK et qui ont reçu un traitement de première ligne avec crizotinib peuvent être traités avec un traitement de deuxième ligne à base de céritinib, alectinib, brigatinib ou lorlatinib si disponible.

Les traitements proposés en troisième ligne le sont essentiellement à titre palliatif.

En résumé, un grand besoin de traitements actifs et bien tolérés persiste pour les CPNPC à un stade avancé, en particulier après échec aux inhibiteurs de point de contrôle.

Avec des résultats positifs de phase 3 (ATALANTE), Tedopi® se positionne dans l'immunothérapie T cytotoxique spécifique, chez des patients HLA-A2 positifs souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules à un stade invasif IIIB non opérable ou à un stade IV métastaté, après progression de la tumeur sous inhibiteur de point de contrôle PD1 ou PD-L1.

Un essai clinique de phase 3 confirmatoire (ARTEMIA) est en cours en vue de l'enregistrement de Tedopi® en deuxième ligne de traitement chez des patients exprimant le biomarqueur HLA-A2 atteints d'un CPNPC avancé.

Au-delà du CPNPC, ATALANTE trace la voie vers une nouvelle stratégie possible de vaccin thérapeutique qui, en activant les lymphocytes T, permettrait d'optimiser un traitement par inhibiteur de point de contrôle ou par chimiothérapie.

L'immunothérapie tient actuellement le devant de la scène dans les congrès internationaux d'oncologie américains et européens, et des inhibiteurs de point de contrôle T sont maintenant enregistrés dans plusieurs cancers différents. Des résultats présentés pour les inhibiteurs de point de contrôle ont montré une efficacité face à la chimiothérapie chez des

patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancés. Pour ces immunothérapies avec des traitements déjà indiqués dans le cancer du poumon et le mélanome, ils semblent aussi efficaces dans d'autres types de cancers avec une action transversale dans des cancers de différents types. Mais ces traitements ne sont pas efficaces pour tous les patients ; pour les cliniciens impliqués, il faudra mieux identifier les patients répondeurs et mieux comprendre les combinaisons à venir et les raisons d'un échappement ou d'une résistance primaire à ces traitements.

5.6.3 Immuno-Inflammation

5.6.3.1 Pathologies ciblées et traitements dans les maladies auto-immunes

LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis à vis des constituants du soi.

La tolérance est un état de non-réponse immunitaire à un antigène, spécifique de cet antigène. C'est un phénomène actif, induit par un contact préalable avec l'antigène. Normalement, un organisme est tolérant à ses propres constituants : c'est la tolérance du soi ou auto-tolérance. Celle-ci implique les lymphocytes T et, à un moindre degré, les lymphocytes B.

Les maladies auto-immunes peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus (comme les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie, le pemphigus ...) et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques (*ASSIM- D. Bernard, Marseille, pathologies auto-immunes*). Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle (facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux).

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est démontré dans les modèles expérimentaux animaux et chez l'homme. Le nombre de femmes atteintes est nettement plus important. Les facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes ont initialement concerné certains marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Par exemple les allèles de DR1 et DR4 sont des facteurs de risque pour la polyarthrite rhumatoïde, mais au vu du nombre de gènes qui sont impliqués, ce sont des maladies polygéniques.

La fréquence des MAI (« Auto Immune Diseases » ou AID), même si certaines d'entre elles sont très rares, fait de ce groupe de maladies un problème de santé publique, au même titre que les maladies cardiovasculaires et cancéreuses, car il s'agit de pathologies chroniques, touchant des sujets jeunes, aux traitements longs. Une meilleure compréhension de leur physiopathologie permet des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles.

UN EXEMPLE CLINIQUE DE MALADIE AUTO-IMMUNE (MAI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ou MICI) regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elles se caractérisent toutes les deux par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Dans la maladie de Crohn, elle peut être localisée dans tout le système digestif, de la bouche à l'anus (le plus souvent au niveau de l'intestin) tandis que dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du colon. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variables en fonction des patients, alternant avec des phases de rémission. Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes âgés de 20 à 30 ans mais peuvent survenir à tout âge ; 15 % des cas concernent des enfants. Leur fréquence varie considérablement

d'un pays à l'autre mais les taux les plus importants sont retrouvés dans les pays industrialisés et notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis. En France, environ 5 nouveaux cas de maladie de Crohn et autant de rectocolites hémorragiques sont diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants.

Lors des poussées inflammatoires, les MICI se caractérisent le plus souvent par des douleurs abdominales, des diarrhées fréquentes parfois sanglantes ou encore une atteinte de la région anale (fissure, abcès). Ces symptômes s'accompagnent souvent de fatigue, d'anorexie et de fièvre, voire de manifestations extra-intestinales : articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques.

Chez environ 20 % des patients, les crises sont sévères. Leur intensité peut imposer l'hospitalisation, l'arrêt de l'alimentation et un traitement par perfusion pendant quelques jours. En outre, l'évolution de la maladie peut entraîner le rétrécissement du segment intestinal atteint puis éventuellement une occlusion ou encore un abcès pouvant aboutir à une fistule, c'est-à-dire à l'ouverture d'un trajet anormal partant de l'intestin malade vers un autre organe. Ces complications nécessitent une intervention chirurgicale. Enfin, les MICI sont associées à un risque accru de cancer colorectal, notamment lorsque des lésions sont présentes au niveau du côlon.

TRAITEMENTS ACTUELS DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Le traitement des maladies auto-immunes a plusieurs objectifs : prévenir les poussées de la maladie, s'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales, préserver l'insertion professionnelle et guérir la maladie tout en évitant les effets indésirables des traitements.

Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points : supprimer les auto-anticorps pathogènes (méthode de plasmaphérèse), moduler l'activation des lymphocytes et la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine (Imurel®) ou le mycophénolatémofétil (Cellcept®) et, de façon plus ciblée, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immunomodulation, par exemple en inhibant l'action cytotoxique du TNFα par des anticorps anti-TNFα ou en bloquant les lymphocytes B par des anti-CD20).

Les thérapeutiques les plus utilisées sont :

LES CORTICOÏDES

Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, et immunosuppressives à fortes doses, agissant sur les lymphocytes T, la production d'anticorps et sur la transcription des gènes de nombreuses cytokines. Il s'agit de la prednisone (Cortancyl®), de la prednisolone (Solutpred®) ou de la méthylprednisolone (Solumedrol®) pour la forme administrée par voie intraveineuse. Les corticoïdes exercent leurs effets par le biais de récepteurs intracytoplasmiques (récepteur des glucocorticoides). Ils inhibent la synthèse de nombreuses protéines et de facteurs de transcription impliqués dans la production de nombreuses cytokines.

LES IMMUNOSUPPRESSEURS

La cyclosporine A (Neoral®) CNI ou inhibiteur de calcineurine. Cette substance, connue comme antifongique, a révélé d'excellentes propriétés immuno-suppressives. Son mécanisme d'action est sélectif et réversible vis à vis des lymphocytes T activés, en particulier les lymphocytes T CD4+. La cyclosporine A se lie à des récepteurs intracytoplasmiques (les cyclophilines, de la famille des immunophilines) ; le complexe cyclosporineA/cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine

qui est une phosphatase activatrice d'un facteur de transcription appelé NFATc). Il en résulte un blocage de la transcription des gènes de l'interleukine-2 et d'autres cytokines.

Cette molécule est très souvent utilisée dans la prévention du rejet de greffe allogénique. Elle peut être utilisée dans les myosites inflammatoires en cas d'échecs des corticoïdes, des immunoglobulines et du méthotrexate.

L'azathioprine (Imurel®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le méthotrexate (Methotrexate®) :

Ce sont des immunosuppresseurs à action cytotoxique agissant comme inhibiteurs du métabolisme des purines.

Ils inhibent ainsi la prolifération cellulaire T et B en bloquant la synthèse de l'ADN des cellules en division, la formation d'anticorps et la glycosylation des molécules d'adhésion. Ces molécules ont aussi une toxicité sur les cellules hématopoïétiques.

L'azathioprine (Imurel®) est inactive in vivo mais elle est dégradée en métabolites actifs. L'Imurel® est indiqué dans le traitement de fond du lupus systémique, ou dans certains cas de Gougerot Sjögren et dans certaines vascularites systémiques. Il peut être prescrit en relai du cyclophosphamide, comme traitement d'entretien. Son efficacité est souvent retardée (4 semaines environ).

L'acide mycophénolique (métabolite actif du mycophénolate, mofétil-Cellcept®) a un effet immunosuppresseur plus puissant que l'azathioprine pour prévenir le rejet de greffe. Il est utilisé dans le lupus systémique (néphropathie lupique).

Le méthotrexate est un inhibiteur de la tétrahydrofolate réductase, qui bloque la synthèse de thymidilate, la synthèse de novo des purines et la division cellulaire. Le méthotrexate est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et dans les myosites inflammatoires. Son efficacité est obtenue en un à deux mois. La baisse de certaines lignées sanguines (cytopénie dose-dépendante observée sous méthotrexate) est prévenue par l'administration d'acide folique.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant formant des liaisons covalentes au niveau de l'ADN et conduisant à la mort des cellules en division. Son action se fait essentiellement sur les lymphocytes B (suppression de la production d'anticorps) et sur les lymphocytes T CD8+. Il est indiqué dans le traitement de certaines formes graves de lupus systémique et de certaines vascularites systémiques. Son efficacité est obtenue rapidement vers la deuxième semaine.

Léflunomide (Arava®) : c'est un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse de novo des pyrimidines en inhibant le dihydro-orotate déhydrogénase. Il est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Rituximab (Mabthera®) : c'est un anticorps monoclonal anti-CD20, molécule membranaire du lymphocyte B. Sa fixation entraîne une destruction et une baisse rapide et prolongée des lymphocytes B ainsi que de leur production d'immunoglobuline. Le rituximab est utilisé dans les anémies hémolytiques auto-immunes, le purpura thrombopénique auto-immun, le lupus grave réfractaire, les cryoglobulinémies et dans certaines vascularites. Il est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde résistante, avec le méthotrexate.

LES IMMUNOMODULATEURS

Les immunoglobulines intraveineuses

Après la mise en évidence de leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun, leur effet bénéfique s'est étendu à d'autres maladies auto-immunes. Elles sont utilisées dans la myasthénie, les polymyosites, les dermatopolymyosites, le lupus et les anémies ou thrombopénies auto-immunes. Les mécanismes d'action de ce traitement sont multiples et pas toujours bien établis.

Les anti-TNF α

L'adalimumab (Humira®) : à titre d'exemple agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNF α . Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. L'adalimumab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et cet anticorps est humanisé à 100%. Plusieurs autres molécules sont disponibles sur le marché :

L'infliximab (Remicade®) est également un anticorps monoclonal neutralisant l'activité du TNF α .

L'etanercept (Enbrel®) est une molécule chimère constituée d'un fragment d'anticorps appelé Fc d'IgG humaine associée au récepteur soluble du TNF α . Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un fragment monovalent d'un anticorps monoclonal, modifié par pégylation.

Ces molécules bloquent l'effet du TNF α en neutralisant le TNF α soluble et/ou en empêchant sa fixation sur son récepteur. Les anti-TNF α sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, dans les formes sévères de maladie de Crohn, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite chronique juvénile ou de rhumatisme psoriasique.

La prescription d'anti-TNF α doit systématiquement être associée à la mise en place d'un traitement immunosuppresseur de manière à prévenir l'apparition d'anticorps anti-TNF α .

Chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique avec ses indications de traitement purement symptomatique, anti-inflammatoire, immunosuppresseur ou/et substitutif.

Les limites de ces traitements sont liées aux intolérances de ces traitements chroniques et à l'échappement fréquent. L'utilisation des biothérapies de type anti-TNF- α sur le long terme a montré qu'environ 20 % des patients ne répondent pas à ces traitements et qu'elles ne fonctionnent plus après un an, chez un patient sur deux.

Les risques associés :

Le traitement immunosuppresseur au long cours ou la maladie auto-immune elle-même augmente le risque de développer un cancer ou une maladie cancéreuse hématologique. Ainsi pour la maladie céliaque (*Franks A.L. et al; 2012*) des associations à différents cancers (des cancers hématologiques comme un Lymphome non Hodgkinien ou d'autres tumeurs d'organes) apparaissent au cours du temps dans le développement de cette entéropathie auto-immune avec une réponse inflammatoire chronique et une activation T. Ces associations de maladies auto immunes avec une Inflammation chronique et différents cancers sont également observées avec un risque plus élevé au cours du temps, pour d'autres pathologies comme la maladie de Crohn, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde.

Lusvertikimab (OSE-127) conçu pour les maladies auto-immunes, dont la rectocolite hémorragique (RCH)

La rectocolite hémorragique (RCH), une maladie inflammatoire de l'intestin, est une affection inflammatoire de longue durée, d'étiologie incertaine, caractérisée par la persistance d'ulcères du côlon et du rectum. Des complications digestives et non digestives peuvent également se développer avec le temps, incluant une inflammation du mégacôlon, des yeux ou des articulations et le cancer du côlon. En raison de sa prévalence dans les pays occidentaux (60-280 /100 000), de son impact humain, social et économique et de son étiologie peu claire, la RCH est une maladie dont le besoin médical est fort et non satisfait.

LES TRAITEMENTS DE LA RCH

À ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de guérir les patients atteints de RCH. Le principal objectif de la prise en charge médicale est d'induire et de maintenir la rémission de la maladie de prévenir, à long terme, l'invalidité, la colectomie et le cancer colorectal. La prise en charge du patient repose principalement sur un régime alimentaire (toujours controversé) et sur l'administration d'anti-inflammatoires et / ou immunomodulateurs, les traitements standards qui permettent de soulager les symptômes. Chez les patients réfractaires dont la maladie reste active malgré ces traitements, les médicaments biologiques sont utilisés en seconde intention (*Harbord M. et al, J Crohns Colitis, 2017*). La rémission clinique et endoscopique sans stéroïdes est actuellement l'objectif ultime attendu du traitement d'entretien de la RCH (*EMA 216, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis*).

Pour les patients atteints de RCH sévère et/ou pendant les poussées, une hospitalisation peut s'avérer nécessaire. Lorsque la maladie ne peut plus être contrôlée par des médicaments, la chirurgie (y compris la colectomie) est alors la dernière option pour les patients atteints de RCH sévère et réfractaire (environ 1/3 des patients), avec une morbidité potentiellement importante et des conséquences souvent majeures sur la qualité de vie du patient.

CONCURRENCE ET PRODUITS DANS LA RCH

Le marché mondial de la RCH est dominé par les médicaments immunomodulateurs (tels que les thiopurines, les aminosalicyles et les stéroïdes) et par les médicaments biologiques (principalement des anticorps monoclonaux anti-TNF : Remicade® [infliximab], Humira® [adalimumab], Simponi® [golimumab] et, plus récemment, un anticorps anti-α4β7, Entyvio® [vedolizumab]). Les données cliniques sur les traitements anti-TNF recueillies au cours des 10 dernières années ont montré que la résistance primaire se développait chez environ 30 % des patients RCH natifs, alors que la résistance secondaire se développait chez plus de 50 % des répondeurs primaires en moins de 5 ans. Le traitement anti-TNF ne parvient donc pas à contrôler la maladie chez environ 2/3 de tous les patients ne présentant pas une rémission complète (*Sandborn W.J. et al., N Engl J Med 2016*) et la plupart d'entre eux doivent subir une intervention chirurgicale en dernier recours. Par conséquent, il existe toujours un besoin médical non satisfait pour induire et maintenir le contrôle de la maladie chez les patients réfractaires primaires aux traitements standards, et pour maintenir une rémission à long terme et prévenir les séquelles de la maladie.

Références Lusvertikimab (OSE-127)

L. Belarif et al.; Full antagonist of the IL-7 receptor suppresses chronic inflammation in non-human primate models by controlling antigen-specific memory T cells; Cell Stress Micro Review (Dec. 2018)

L. Belarif et al.; IL-7 receptor blockade blunts antigen-specific memory T cell responses and chronic inflammation in primates; Nature Communication (Oct. 2018)

- Lyssia Belarief et al.; Interleukin-7 receptor pathway controls human T cell homing to the gut and predicts response to anti-TNF α therapy in IBD; *Lyssia*; AAI 2018
- L. Belarief et al.; "IL-7 pathway controls human T cell homing to the gut and culminates in inflammatory bowel disease mucosa"; *FOCIS* 2017
- William J. Sandborn; *The Present and Future of Inflammatory Bowel Disease Treatment*; *Gastroenterology & Hepatology* Volume 12, Issue 7 July 2016
- L. Belarief, et al.; IL-7 receptor blockade prevents intestinal human T cells infiltration by modulation of α 4- β 7 integrin expression; *FOCIS* 2016
- Mai, H.-L. et al.; IL-7 receptor blockade following T cell depletion promotes long-term allograft survival; *J. Clin. Invest.* 124, 1723–1733 (2014).
- Dooms, H. Interleukin-7: Fuel for the autoimmune attack. *J. Autoimmun.* 45, 40–48 (2013).
- Powell, N. et al.; The transcription factor T-bet regulates intestinal inflammation mediated by interleukin-7 receptor+ innate lymphoid cells; *Immunity* 37, 674–684 (2012).
- Willis, C. R. et al.; Interleukin-7 receptor blockade suppresses adaptive and innate inflammatory responses in experimental colitis; *J Inflamm (Lond)* 9, 39 (2012).
- Lee, L.-F. et al.; Anti-IL-7 receptor- α reverses established type 1 diabetes in nonobese diabetic mice by modulating effector T-cell function; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2012).
- Penaranda, C. et al.; IL-7 receptor blockade reverses autoimmune diabetes by promoting inhibition of effector/memory T cells; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2012).
- Lee, L.-F. et al.; IL-7 promotes T(H)1 development and serum IL-7 predicts clinical response to interferon- β in multiple sclerosis; *Sci Transl Med* 3, 93ra68 (2011).
- Shinohara, T. et al.; Upregulated IL-7 receptor α expression on colitogenic memory CD4+ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis; *J. Immunol.* 186, 2623–2632 (2011).
- Liu, X. et al.; Crucial role of interleukin-7 in T helper type 17 survival and expansion in autoimmune disease; *Nat. Med.* 16, 191–197 (2010).
- Hartgring, S. A. Y. et al.; Blockade of the interleukin-7 receptor inhibits collagen-induced arthritis and is associated with reduction of T cell activity and proinflammatory mediators; *Arthritis Rheum.* 62, 2716–2725 (2010).
- Hartgring, S. A. Y. et al.; Elevated expression of interleukin-7 receptor in inflamed joints mediates interleukin-7-induced immune activation in rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum.* 60, 2595–2605 (2009).
- Hartgring, S. A. Y. et al; Interleukin-7 induced immunopathology in arthritis; *Ann. Rheum. Dis.* 65 Suppl 3, iii69–74 (2006).
- Van Roon, J. A. G. et al.; Persistence of interleukin 7 activity and levels on tumour necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis; *Ann. Rheum. Dis.* 66, 664–669 (2007).
- Michel, L. et al.; Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis have normal Treg function when cells expressing IL-7 receptor α -chain are excluded from the analysis; *J. Clin. Invest.* 118, 3411–3419 (2008).
- Totsuka, T. et al.; IL-7 is essential for the development and the persistence of chronic colitis; *J. Immunol.* 178, 4737–4748 (2007).
- Liu, W. et al.; CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells; *J. Exp. Med.* 203, 1701–1711 (2006).

Seddiki, N. et al.; Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells; J. Exp. Med. 203, 1693–1700 (2006).

Schluns, K. S. & Lefrançois, L.; Cytokine control of memory T-cell development and survival; Nat Rev Immunol 3, 269–279 (2003).

Yamazaki, M. et al. Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of chronic colitis. J. Immunol. 171, 1556–1563 (2003).

Watanabe, M. et al.; Interleukin 7 transgenic mice develop chronic colitis with decreased interleukin 7 protein accumulation in the colonic mucosa; J. Exp. Med. 187, 389–402 (1998).

Watanabe, M. et al.; The serum factor from patients with ulcerative colitis that induces T cell proliferation in the mouse thymus is interleukin-7; J. Clin. Immunol. 17, 282–292 (1997).

Watanabe, M. et al.; Interleukin 7 is produced by human intestinal epithelial cells and regulates the proliferation of intestinal mucosal lymphocytes; J. Clin. Invest. 95, 2945–2953 (1995).

5.7 Investissements

Les informations financières ci-dessous sont issues des états financiers consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2024 figurants au paragraphe 18.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

5.7.1 PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS RÉALISÉS PAR LA SOCIÉTÉ

La Société a investi en équipements de laboratoire sur les exercices 2018 et 2019, ainsi que sur l'aménagement de ses laboratoires pour 945 K€. Ils ont été financés sur fonds propres ainsi que par le biais des aides perçues par la Société. Elle avait investi 19K€ en 2023 dans des équipements complémentaires pour le laboratoire nantais et dans du matériel informatique

Sur l'année 2024, la société a investi à hauteur de 78 K€ dans des équipements complémentaires pour du matériel de laboratoire.

5.7.2 PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS À VENIR

La société n'envisage pas d'investissements majeurs sur l'année 2025.

5.7.3 INFORMATIONS CONCERNANT LES COENTREPRISES OU LES ENTREPRISES DANS LESQUELLES LA SOCIETE DÉTIENT UNE PART DE CAPITAL SUSCEPTIBLE D'AVOIR UNE INCIDENCE SIGNIFICATIVE SUR L'ÉVALUATION DE SON ACTIF ET PASSIF, SA SITUATION FINANCIÈRE OU SES RESULTATS

Les informations relatives aux filiales de la Société sont indiquées au paragraphe 6.2 ci-après.

5.7.4 IMPACTS ENVIRONNEMENTAUX DES INVESTISSEMENTS REALISÉS PAR LA SOCIÉTÉ

Les activités de recherche et développement ne comprennent ni production industrielle ni distribution et par conséquent les seules immobilisations corporelles sont celles relatives avec l'équipement des laboratoires. A ce titre, la Société n'utilise que peu de matières premières et son activité n'induit pas de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre.

De plus, du fait de son activité dans la recherche de candidats-médicaments biologiques, OSE s'attache à limiter tant que possible son empreinte carbone. A titre d'exemple Tedopi® devrait avoir un impact environnemental neutre (absence de préjudice important). En effet, en tant qu'émulsion de peptides, il est dégradé par l'organisme et éliminé par les voies naturelles contrairement aux chimiothérapies toxiques, qui elles nécessitent une filière spécifique du traitement des déchets (notamment les surplus de traitement non mutualisés entre patients).

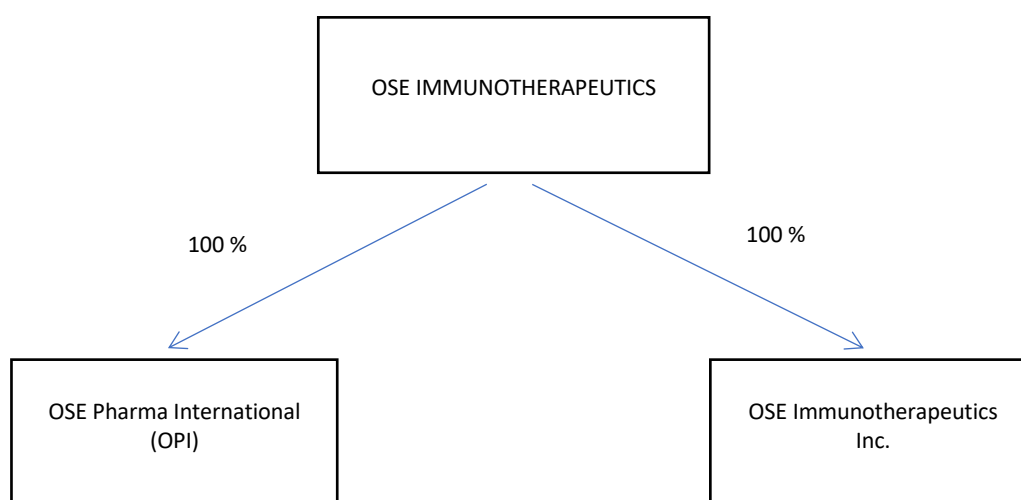
Par ailleurs, au plan sociétal, Tedopi® devrait permettre de proposer une solution efficace et sûre à un nombre substantiel de patients atteints d'un CBNPC avancé et métastatique HLA A2+, en impasse thérapeutique en France, en Europe et dans le monde.

Enfin, tous les déchets résultant des expérimentations réalisées par les salariés sont traités conformément à la réglementation en vigueur. La Société renvoie le lecteur à la Charte RSE ajoutée en annexe D du présent Document d'Enregistrement Universel.

6 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 Présentation générale de la Société

A la date d'enregistrement du présent Document d'Enregistrement Universel, l'organigramme juridique du Groupe est le suivant :



6.2 Filiales et participations

OPI

Depuis le 25 mars 2014, la Société détient l'intégralité du capital et des droits de vote de la Société OSE Pharma International, Société anonyme dont le siège social est situé en Suisse (dénommée OPI SA).

OPI au capital social de 100.000 francs suisses, a été créée en février 2012 et a pour objet social l'acquisition, la détention, l'exploitation, la valorisation et la commercialisation de droits de propriété intellectuelle dans le domaine de la biotechnologie ; la recherche et le développement de produits et traitements issus de ces droits, la conduite d'études et essais cliniques, la concession de licences ; l'identification et la mise en relation de partenaires et d'investisseurs scientifiques, financiers, industriels et gouvernementaux ; la participation à des entreprises actives dans le même secteur (dans le respect de la LFAIE).

Son principal actif est les droits mondiaux relatifs à la composition de peptides. Elle ne compte aucun salarié.

Les contrats existants entre OSE Immunotherapeutics et OPI sont le contrat de licence européenne du projet OSE-2101 signé en juillet 2012 et le contrat d'achat d'OPI à ses actionnaires le 25 mars 2014.

Le contrat de licence Europe est maintenu car la propriété intellectuelle est détenue par la société OPI. La Société envisage, dans le cadre de ses relations intra- groupe, d'étendre ce contrat de licence aux autres territoires hors Europe. L'intérêt

du maintien du contrat de licence est d'assurer le financement de la propriété industrielle au travers de la filiale OPI et de financer via ces paiements, les engagements pris par OPI vis-à-vis du groupe pharmaceutique Takeda. En effet la Société s'est engagée à verser auprès de Takeda, un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit aux Etats-Unis et en Europe, puis des royautés sur les ventes futures, limitées à un seul chiffre (voir section 20).

OSE IMMUNOTHERAPEUTICS INC.

Le Conseil d'administration a autorisé, le 28 mars 2017, la création d'une filiale aux Etats-Unis détenue à 100% par la Société, afin de servir de point d'appui dans le cadre d'une collaboration scientifique internationale. Une présence sur le sol américain se justifie également compte tenu des développements actuels et futurs de Tedopi® aux Etats-Unis (recrutement, partenariat, licence, etc.).

7 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET RÉSULTAT

Le chapitre 7 est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2023 et le 31 décembre 2024. Les comptes de la Société ont été préparés conformément aux normes comptables IFRS (International Financial Reporting Standards) actuellement en vigueur.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du Document d'Enregistrement Universel. Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 5 du présent Document d'Enregistrement Universel.

La présentation et l'analyse qui suivent doivent être lues au regard de l'ensemble du présent Document d'Enregistrement Universel et notamment des comptes annuels consolidés de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2023 et 2024 figurants au paragraphe 18.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

7.1 Situation financière

	Notes	31 déc. 2024	31 déc. 2023
États de la situation financière (en K€)			
ACTIF			
Immobilisations incorporelles	1.1	44 010	46 401
Immobilisations corporelles	1.2	355	464
Droits d'utilisation	1.3	3 070	3 606
Autres actifs financiers non courants	1.4	6 400	910
Impôts différés actifs	10	191	195
Total actifs non courants		54 027	51 576
Créances clients	2.2	4 138	982
Actifs financiers courants	2.3	49 049	10 824
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2.1	16 745	18 672
Total actifs courants		69 932	30 478
Total actif		123 959	82 054

Notes	31 déc. 2024	31 déc. 2023	
États de la situation financière (en K€)			
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	4 388	4 330
Primes d'émission	4.1	77 743	76 643
Titres en auto-contrôle	4.4	(448)	(408)
Réserves et report à nouveau		(55 316)	(34 587)
Résultat consolidé		37 445	(23 003)
Total capitaux propres		63 811	22 975
Passifs non courants			
Dettes financières - part non courante	5	35 659	35 508
Dettes locatives long terme	5	2 679	3 032
Passifs d'impôts différés	10.2	1 074	1 311
Provisions non courantes	7.1	415	429
Produits différés non courants	7.2	100	-
Total passifs non courants		39 927	40 280
Passifs courants			
Dettes financières - part courante	5	7 199	6 403
Dettes locatives court terme	5	595	858
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1	7 724	9 299
Dettes fiscales et sociales	6.2	2 665	1 887
Autres dettes	6.3	2 039	351
Total passifs courants		20 221	18 799
Total Passif et Capitaux propres		123 959	82 054

7.2 Résultat d'exploitation

7.2.1 PRINCIPAUX FACTEURS AYANT UNE INCIDENCE SUR LE REVENU D'EXPLOITATION

En avril 2021, la Société a signé avec Veloxis Pharmaceuticals Inc., filiale de Asahi Kasei, un accord de licence mondial qui octroie à Veloxis Pharmaceuticals Inc. les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser pegrizeprium (VEL-101/FR104), un fragment d'anticorps monoclonal antagoniste de CD28, dans toutes les indications de transplantation. Selon cet accord, la Société recevra de Veloxis jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels dont un paiement de 7 millions d'euros dû à la signature, des paiements d'étapes liés au développement, à l'enregistrement et à la commercialisation du produit ainsi que des redevances échelonnées sur les futures ventes potentielles. Veloxis prend en charge tous les coûts de production, de développement et de commercialisation de pegrizeprium dans les indications de transplantation.

En date du 3 avril 2018, la Société a conclu avec Boehringer Ingelheim International GmbH, laboratoire pharmaceutique international indépendant, un accord mondial de collaboration et de licence exclusive pour développer OSE-172. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics accorde à Boehringer Ingelheim International GmbH la licence sur les droits exclusifs mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de son produit OSE-172. En contrepartie, OSE Immunotherapeutics pourra bénéficier de flux de trésorerie pour un montant total pouvant atteindre 1,1 milliard d'euros (hors royalties) dont un paiement de 15 millions d'euros à la signature (l'upfront a bien été versé en totalité au cours de l'exercice 2018), un paiement de 15 millions d'euros au démarrage d'un essai de phase 1 (le milestone a été atteint en 2019), un paiement de 8 millions d'euros au 1^{er} patient inclus dans la phase d'expansion de l'étude de phase 1 en cours (milestone atteint en 2021) et des paiements de milestones tout au long des différentes étapes de développement clinique et enfin des milestones liés aux objectifs de vente. De plus les frais de développement supporté par la société sont refacturés à BI.

En mai 2024, OSE Immunotherapeutics et Boehringer Ingelheim ont annoncé une extension majeure de leur partenariat :

- Un amendement à l'accord actuel de collaboration et de licence portant sur les programmes anti-SIRPα en immuno-oncologie et dans la stéatohépatite associée à une dysfonction métabolique (MASH) : paiement unique de 25,3 millions d'euros. Tous les autres paiements d'étapes de développement, réglementaires et sur les ventes jusqu'à 1,1 milliard d'euros sont maintenus, comme convenu initialement.
- Acquisition d'un nouvel actif issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développée par OSE Immunotherapeutics : paiement à la signature de 13,5 millions d'euros et paiement d'étape potentiel à court terme de 17,5 millions d'euros, dont BI est redevable à la date de début d'un éventuel développement clinique. Le 21 mai 2024, OSE et BI ont signé un Asset Purchase Agreement pour cette transaction.

En février 2024, OSE Immunotherapeutics et AbbVie ont conclu un partenariat stratégique pour développer l'anticorps monoclonal ABBV-230 (précédemment OSE-230) dans la résolution de l'inflammation sévère et chronique. AbbVie a obtenu une licence mondiale exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser ABBV-230. OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement initial de 48 millions de dollars et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation, plus des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales.

Compte tenu des méthodes comptables utilisées pour la reconnaissance du chiffre d'affaires, ceci a permis à la Société de reconnaître 69,8 millions d'euros de chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2024.

Aucun nouveau milestone n'a été atteint sur l'exercice 2024.

Le développement des produits lusvertikimab (OSE-127) BI 765063 BI 770371, pegrizeprium (VEL-101/FR104) et OSE-230 s'est poursuivi avec notamment la réalisation des phases cliniques 1 pour BI770371 et FR104, l'initiation de phase 2 pour BI770371 et le transfert de technologie et préparation de l'entrée en phase 1 pour OSE-230.

7.2.2 EXPLICATION DES CHANGEMENTS IMPORTANTS DU CHIFFRE D'AFFAIRES OU PRODUIT NETS ÉTATS FINANCIERS ANNUELS COMPARÉS

7.2.2.1 Chiffres comparés des comptes d'exploitation consolidés au 31 décembre 2023 et 2024

Comptes annuels (en k€)	2024	2023
	12 mois	12 mois
Produits de l'activité	83 435	2 227
<i>dont Chiffre d'affaires</i>	<i>69 877</i>	<i>2 227</i>
<i>dont Autres revenus de l'activité</i>	<i>13 558</i>	<i>0</i>
<i>Frais de recherche et développement</i>	<i>-30 445</i>	<i>-17 158</i>
<i>Frais généraux</i>	<i>-6 531</i>	<i>-6 015</i>
<i>Charges liées aux paiements en actions</i>	<i>-2 724</i>	<i>-2 034</i>
<i>Autres produits et charges opérationnels</i>	<i>-</i>	<i>-6</i>
Résultat opérationnel	43 735	-22 986
Produits financiers	1 695	2 177
Autres charges financières	-5 598	-2 412
Résultat avant impôts sur le résultat	39 832	-23 221
Impôt sur le Résultat	-2 387	219
Résultat net consolidé	37 445	-23 003

7.2.2.2 Produits de l'activité

Le chiffre d'affaires est de 69 877 milliers d'euros est principalement composé de :

- 43 148 milliers d'euros (48 millions de dollars) lié à la licence et aux travaux de développement du produit OSE-230 dans le cadre l'accord avec AbbVie ;
- 25 300 milliers d'euros liés au rachat partiel des royalties conduisant à abaisser le montant de royalties prévu dans le contrat initial dans le cadre d'un amendement à ce contrat avec Boehringer Ingelheim (BI) ;
- 1 126 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec Boehringer Ingelheim (BI).

Les autres produits de l'activité concernent la cession d'un actif innovant issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développé par OSE à Boehringer Ingelheim (BI) pour 13,5 millions d'euros.

8 TRESORERIE ET CAPITAUX

8.1 Informations sur les capitaux de l'Emetteur

Depuis 2012, la Société a été financée par augmentations de capital, par emprunts et par des avances remboursables. Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble de ces sources de financements.

Sources de financements - en k€	
Augmentation de capital en 2012	527
Augmentation de capital en 2014	3 148
Augmentation de capital en 2015	19 304
Augmentation de capital en 2016	852
Augmentation de capital en 2017	17
Augmentation de capital en 2018	23
Augmentation de capital en 2020 (1)	17 427
Augmentation de capital en 2021 (2)	265
Augmentation de capital en 2023 (3)	11 622
Augmentation de capital en 2024 (4)	1 158
Sous - total levées de fonds*	53 185
Emprunt P2RI	1 500
PGE	7 008
BEI	20 000
PGE Resilience	1 323
Prêt Région	1 500
Prêt BPI	1 500
Prêt BFR (CIC, CM)	700
Sous-total emprunts	33 531
Avances remboursables OSEO	330
Avance remboursable BPI France	100
Avance remboursable BPI France EFFI-CLIN	6 044
Avance remboursable BPI France EFFIMab	4 474
Avance remboursable BPI PSPC	908
Avance remboursable BPI Capacity Building	2 999
Avance remboursable TEDOPI	2 107
Sous-total avances remboursables	14 855
Total des sources de financements	98 572

*Ces montants ont été retraités des frais d'augmentation de capital

- (1) En 2020, la Société a réalisé une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription par un placement privé auprès de 25 investisseurs qualifiés français et internationaux, dont une large majorité de nouveaux actionnaires, et par la construction accélérée d'un livre d'ordres, pour un montant brut de 18,6 millions d'euros.
- (2) En 2021, la Société a reçu des demandes d'exercice de 42 000 BSA 2017 donnant droit à 42.000 actions, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total de 8.400 euros, ainsi qu'une demande d'exercice de 10 000 BSPCE donnant droit à 10 000 actions, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total de 2.000 euros. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 15.2.1 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.
- (3) En 2023, la Société, au travers de l'Equity Line mise en place avec Vester finance, a levé 11.6 millions d'euros. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 15.2.1 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.
- (4) En 2024, la Société a reçu des demandes d'exercice de 30.000 BSPCE 2019 (à 3,58€ par action) donnant droit à 30 000 actions, 40.000 BSPCE 2023 (à 3,57€ par action) donnant droit à 40 000 actions, 20.000 BSPCE 2020 (à 6,14€ par action) donnant droit à 20 000 actions et 80.000 BSA Vester donnant droit à 80 000 actions. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 15.2.1 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.

Les données contenues dans le tableau ci-dessous sont issues des comptes consolidés au 31 décembre 2023 et 2024 en normes IFRS.

En k€	31/12/2024	31/12/2023
Capitaux Propres consolidés	63 811	22 975
<i>Emprunts et dettes financières</i>	42 858	41 911
<i>Trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	16 745	18 672
Endettement (Trésorerie) – Position nette	+26 113	+23 239

La trésorerie d'un montant de 16 645 k€ est placée sur des comptes de dépôt à terme à hauteur de 9 314 k€.

8.2 Flux de trésorerie

Tableau de flux de trésorerie

Tableau des flux de trésorerie	31 décembre 2024 K€	31 décembre 2023 K€
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles		
Résultat net (profit) de la période	37 445	(23 003)
Dotations nettes aux amortissements	2 576	2 679
Dotations provisions retraites	(53)	(14)
Dotations provisions litiges	-	(91)
Dotations aux amortissements sur droits d'utilisation	734	846
Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	2 088	1 746
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement fin. Net et impôt	42 790	(17 838)
Coût de l'endettement financier net	3 903	(657)
Charge d'impôt (y compris impôts différés)	2 387	(219)
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement fin. Net et impôt	49 080	(18 714)
Impôts versés	-	-
Variation créances/dette d'impôts	(2 620)	(216)
Variation des créances clients	(3 157)	(578)
Variation des autres actifs courants	4 147	353
Variation des dettes fournisseurs	(1 574)	(759)
Variation des dettes fiscales et sociales	777	(1 048)
Variation des autres dettes et autres passifs	1 787	321
Variation du besoin en fonds de roulement	1 980	(835)
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles	48 440	(19 764)
Flux de trésorerie générés par l'investissement		
Variations d'immobilisations corporelles et incorporelles	(77)	(16)
Variation nette de droits d'utilisations	-	(216)
Variation des immobilisations financières	(265)	(275)
Souscription de dépôts à terme d'une durée supérieure à 3 mois	(46 567)	-
Flux de trésorerie générés par l'investissement	(46 909)	(507)

Flux de trésorerie liés aux activités de financement		
Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	1 157	11 357
Souscription de BSA	-	300
Encaissements liés aux nouveaux emprunts	2 107	5 023
Remboursements/Diminutions d'emprunts	(5 443)	(2 719)
Variation nette de la dette locative	(810)	(637)
Intérêts financiers nets versés	(469)	-
Autres flux liés aux opérations de financement		-
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	(3 458)	13 324
Impact des fluctuations des taux de change	-	-
Variation de la trésorerie et équivalents de trésorerie	(1 927)	(6 948)
Trésorerie d'ouverture	18 672	25 620
Trésorerie de clôture	16 745	18 672
Variation de la trésorerie et équivalents de trésorerie	(1 927)	(6 948)

- (1) 2 088 milliers d'euros de charges d'évaluation des actions gratuites et BSA/BSPCE attribuées au 31 décembre 2024.
- (2) La variation du BFR s'explique principalement comme suit :
- augmentation de la charge d'impôt pour 2 620 milliers d'euros
 - augmentation des créances clients pour 3 157 milliers d'euros
 - diminution des autres actifs courants pour 4 147 milliers d'euros
 - augmentation des dettes fournisseurs pour 1 574 milliers d'euros
 - augmentation des dettes fiscales et sociales pour 777 milliers d'euros
 - augmentation des autres dettes pour 1 787 milliers d'euros
- (3) Cette ligne est liée à l'application de IFRS 16 et correspond au remboursement des dettes locatives pour 810 milliers d'euros.

8.3 Besoins de financement et structure de financement

8.3.1 BESOINS EN FINANCEMENT

Suite à la signature du contrat de collaboration et de licence mondiale avec AbbVie, la Société a mis à jour ses projections de besoin en fonds de roulement.

Même si le niveau de trésorerie est suffisamment solide pour que la Société développe sa stratégie, la Société se doit d'anticiper tout retard de développement de ses produits, qui induirait un décalage dans le temps des rentrées d'argent attendues.

Ainsi, la Société évalue différentes possibilités afin de renforcer potentiellement son financement dans les mois qui viennent. Le lecteur est invité à se reporter à la section 3.4.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Structure du financement

En milliers d'euros	31/12/2023	Augmentation	Diminution	Autres mouvements	31/12/2024	Dettes financières non courantes	Dettes financières courantes
Avance BPI EFFIMAB	4 838	-	-	58	4 896	4 896	-
Avance BPI EFFICLIN	6 698	-	(521)	164	6 341	5 844	497
Prêt Garanti par l'Etat	4 224	-	(1 753)	35	2 506	739	1 767
Avance BPI COVEPIT	335	-	-	5	340	222	118
Avance BPI CAPACITY / COVEPIT 2	2 712	-	(2 819)	107	-	-	-
Avance TEDOPI	-	2 107	-	18	2 125	2 125	-
Emprunt BPI (1500 K)	1 516	-	-	369	1 885	1 500	385
Prêt Garanti par l'Etat Résilience 2023	1 341	-	(122)	(18)	1 201	948	253
Emprunt CIC BFR (400 K)	327	-	(180)	(1)	146	11	135
Emprunt CM BFR (300 K)	269	-	(48)	-	221	119	102
Emprunt REGION (1500 K)	1 515	-	(375)	-	1 140	1 125	15
Emprunt BEI	15 640	1 636	-	-	17 276	13 349	3 927
Emprunt BEI - Composante BSA	2 496	2 284	-	-	4 780	4 780	-
Dettes financières (hors dettes locatives)	41 911	6 027	(5 818)	737	42 857	35 658	7 199
Dettes locatives	3 890	288	(809)	(95)	3 274	2 679	595
Dettes financières	45 801	6 315	(6 627)	642	46 131	38 337	7 794

Dettes financières non courantes

Les dettes financières non courantes sont les suivantes :

AVANCE REMBOURSABLE BPIFRANCE PROJET EFFIMAB

Le 19 juin 2017, la Société a obtenu de la part de la Bpifrance, le premier versement d'une avance remboursable relatif au projet EFFIMab pour 2 328 milliers d'euros.

A l'origine, cette avance portant intérêts (taux d'intérêt 1,66% selon contrat) était d'un montant maximum de 3 609 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 3 étapes clés (EC) dans un délai de réalisation de 72 mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes devait se faire par échéance annuelle à partir du 30/06/2021 et a été calculé sur la base des 3 609 milliers d'euros théoriques rapportés à un taux d'actualisation contractuel de 1,66 % soit un montant forfaitaire de 4 100 milliers d'euros dont 491 milliers d'euros d'intérêts. L'échéancier de remboursement s'étalait sur une période comprise entre le 30 juin 2021 et le 30 juin 2025 pour 4 100 milliers d'euros.

Suite à l'avenant n°2, signé le 28 décembre 2018, cette avance portant intérêts était alors d'un montant maximum de 3 991 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 4 étapes clés dans un délai de réalisation de 115 mois, l'échéancier de remboursement s'étalant sur une période comprise entre le 31 décembre 2024 et le 31 décembre 2028.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC3, une partie de l'avance a été perçue pour 2 328 milliers d'euros conformément à l'avenant du contrat initial.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC4, la société a obtenu le versement d'avance remboursable pour 820 milliers d'euros le 10 avril 2019.

Suite à l'avenant n°3, signé en octobre 2020, cette avance portant intérêts a été modifiée et portée à un montant maximum de 5 264 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 6 étapes clés dans un délai de réalisation de 122 mois.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC5, la Société a obtenu le versement d'avance remboursable pour 1 325 milliers d'euros sur le premier trimestre 2021.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes est maintenant d'un montant forfaitaire de 6 198 milliers d'euros qui se fera par échéance annuelle à partir du 30 septembre 2025 et qui a été calculé sur la base des 5 264 milliers d'euros théoriques à recevoir.

L'échéancier de remboursement s'étale sur une période comprise entre le 30 septembre 2025 et le 30 septembre 2030.

AVANCE REMBOURSABLE BPIFRANCE PROJET EFFICLIN

Le 18 décembre 2017, la Société a obtenu de la part de Bpifrance le premier versement d'une avance remboursable relatif au projet EFFI-CLIN pour 1 236 milliers d'euros. Cette avance portant intérêts (taux d'actualisation 0,90% selon contrat) est d'un montant maximum de 8 106 milliers d'euros versés en cas de succès en 4 étapes dans un délai de réalisation de 60 mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes se fait par échéance annuelle à partir du 30/06/2024 et a été calculé sur la base des 8 106 milliers d'euros théoriques rapportés à un taux d'actualisation contractuel de 0,90 % soit un montant forfaitaire de 8 593 milliers d'euros dont 487 milliers d'euros d'intérêts.

Dans le cadre de l'initialisation de cette étude, une partie de l'avance a été perçue pour 1 236 milliers d'euros.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC1, la Société a obtenu le versement d'avance remboursable pour 4 808 milliers d'euros le 18 septembre 2019.

En cas de succès du programme pour la Société, le remboursement de ce 1^{er} versement s'étalera sur une période comprise entre le 30 juin 2024 et le 31 mars 2028.

AVANCE REMBOURSABLE COVEPIT ET CAPACITY BUILDING

Le montant des avances remboursables indiqué correspond aux montants perçus par la société. Toutefois, leur remboursement est conditionné au succès du produit développé dans chacun des programmes d'aides.

Suite à un constat d'échec, les contrats, dettes et échéanciers liés aux avances CAPACITY et COVEPIT ont été revus par avenant :

- COVEPIT : Acceptation du constat d'échec en date du 17 janvier 2023 avec abandon de créance à hauteur de 1 924 milliers d'euros. La nouvelle dette échelonnée s'élève à 340 milliers d'euros auxquelles s'ajoutent des frais d'actualisation à hauteur de 17 milliers d'euros.
- CAPACITY : Acceptation du constat d'échec et de la demande de rééchelonnement en date du 23 juin 2023 avec abandon de créance à hauteur de 1 025 milliers d'euros. Cette dette de 2 819 milliers d'euros a été remboursée au 31 décembre 2024.

AVANCES REMBOURSABLES TEDOPI

Le Groupe a signé le 12 juin 2024 avec la BPI un contrat aux termes duquel il bénéficie du financement du programme dénommé « TEDOPI » qui a pour objet la « réalisation d'un essai clinique pivot de phase 3 pour le vaccin thérapeutique TEDOPI comme traitement de deuxième ligne dans la population de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) HLA-A2 positif ».

L'aide prend la forme d'une Avance Remboursable uniquement, d'un montant de 8 472 milliers d'euros, représentant 35% des coûts du programme. La durée du programme est de 51 mois et prendra fin le 1 avril 2028. L'avance remboursable est rémunérée au taux de 5,11%, analysé comme un taux de marché. Au 31 décembre 2024, la société a encaissé 2 017 milliers d'euros au titre de cette avance.

Le remboursement interviendra sur une base trimestrielle à compter du 31 décembre 2030, sauf en cas d'échec du Programme (échec technico-économique et échec commercial). En tout état de cause, si aucun remboursement n'est intervenu dans un délai de 10 ans à compter du dernier versement de l'aide, le contrat sera résilié de plein droit sans autre formalité et le Groupe sera délié de toute obligation de paiement des retours financiers.

PRÊT GARANTI PAR L'ÉTAT

Pour faire face aux conséquences financières de la pandémie Covid-19, un Prêt Garanti par l'Etat a été octroyé le 5 mai 2020 pour un montant total de 6 960 milliers d'euros réparti entre 3 banques (CIC, CM et BNP).

Ces prêts répondent aux conditions fixées par la loi n°2020-289 du 23 mars 2020 de finances rectificative pour 2020 et au cahier des charges définies par l'arrêté du 23 mars 2020 accordant la garantie de l'Etat aux établissements de crédit et société financières en application de ladite loi.

Ce financement est un prêt de trésorerie d'un an immédiatement mis à disposition de l'emprunteur pour l'intégralité de son montant à la date du déblocage des fonds sur son compte-courant. Le remboursement du capital et le paiement des intérêts et des accessoires interviendra en une fois à la date d'échéance annuelle du crédit, avec la possibilité pour l'emprunteur de demander le rééchelonnement des sommes dues à l'échéance sur une période supplémentaire de 4 ans. La direction a levé l'option lui permettant de rembourser ce prêt à échéance 5 ans.

Les avenants d'amortissements optionnel aux Prêts Garanti par l'Etat correspondant aux levées d'option étalant le remboursement sur 5 ans ont été signées fin mars 2021.

Les sommes reçues et conditions se présentent selon les modalités suivantes :

- Crédit Mutuel : 2 300 milliers d'euros reçus le 06/05/2020 à échéance le 06/05/2026. 48 mensualités avec une première échéance le 05/06/2022 et une dernière échéance le 05/05/2026 (Taux fixe : 0,70 % / TEG : 1,39 % par an).
- BNP : 2 300 milliers d'euros reçus le 06/05/2020 à échéance le 06/05/2026. 48 mensualités avec une première échéance le 05/06/2022 et une dernière échéance le 05/05/2026. (Taux fixe : 0,75 % / TEG : 1,44 % par an). Une commission complémentaire a été comptabilisée en date du 30/07/2021 pour 48 489 euros. La somme totale due à la clôture s'élève donc à 2 348 489 euros.
- CIC : 2 360 milliers d'euros reçus le 18/05/2020 à échéance le 18/05/2026. 48 mensualités avec une première échéance le 15/06/2022 et une dernière échéance le 15/05/2026 (Taux fixe : 0,70 % / TEG : 1,39 % par an).

EMPRUNT BANQUE EUROPÉENNE D'INVESTISSEMENT (BEI)

L'accord global de financement conclu avec la BEI comprend deux autres tranches de respectivement 10 millions d'euros et cinq millions d'euros.

Tranche 1

Début juillet 2021, la Société a reçu le versement de 10 millions d'euros au titre de la première tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI) le 12 février 2021.

Ce type de financement, accordé par la BEI, et bénéficiant d'une garantie de la Commission européenne dans le cadre du Fonds Européen pour les Investissements Stratégiques (dit « Plan Juncker »), vise à soutenir des projets de recherche et d'innovation développés par des entreprises à fort potentiel de croissance.

Cette première tranche porte un intérêt fixe annuel de 5 % payé annuellement, sur une maturité de cinq ans (chaque tirage est traité séparément en termes de maturité). Le remboursement de chaque tranche se fera donc à l'issue d'une période de cinq ans après la date de décaissement de ladite tranche.

En garantie de ce financement, OSE Immunotherapeutics a consenti à la BEI une cession de créances professionnelles portant sur les créances existantes et futures des revenus issus du développement ou de la commercialisation de son pipeline de candidat-médicament à encaisser auprès de ses partenaires pharmaceutiques (Servier et Boehringer Ingelheim).

Outre des restrictions usuelles en pareil cas (restrictions à la cession d'actifs, clause de maintien des dirigeants clés), le contrat ne contient pas de covenant financier ni de restriction en termes de gestion et développement.

La première tranche est accompagnée de l'émission de bons de souscription d'actions (BSA T1) au profit de la BEI ouvrant droit, en cas d'exercice, à la souscription de 850.000 actions de la Société (soit 4,44 % du capital social sur une base non diluée) à un prix égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des trois (3) dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission diminuée d'une décote de 2,5%. Les BSA ne font pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur un quelconque marché.

Compte tenu des caractéristiques du contrat d'emprunt, cet instrument financier est considéré comme un instrument hybride constitué d'un hôte (dette) et de dérivés incorporés (BSA Call and Put)

La dette est évaluée selon la méthode du coût amorti incluant des frais d'émission correspondant à la juste valeur des BSA T1 (à la date d'émission) pour 4,19 millions d'euros.

Les BSA T1 constituent des dérivés passifs à évaluer en juste valeur par résultat à chaque clôture (soit 1.371 milliers d'euros au 31/12/2024).

Tranche 2

Compte tenu du tirage de la deuxième tranche (10 millions d'euros) en décembre 2022, la Société a procédé à l'émission de 550.000 BSA supplémentaires.

Le prix de souscription de ces 550.000 BSA liés à la deuxième tranche est de 0,01 euro par BSA. Chaque BSA donne le droit de souscrire à une action nouvelle d'une valeur nominale de 0,20 euro chacune, portant jouissance courante à compter de leur livraison, à un prix égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des trois (3) dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission diminuée d'une décote de 2,5%).

La dette est évaluée selon la méthode du coût amorti incluant des frais d'émission correspondant à la juste valeur des BSA T2 (à la date d'émission) pour 2,05 millions d'euros.

Les BSA T2 constituent des dérivés passifs à évaluer en juste valeur par résultat à chaque clôture (soit 913 milliers d'euros au 31/12/2024).

PRÊT GARANTI PAR L'ÉTAT RÉSILIENCE 2023

Pour faire face aux conséquences du conflit russo-ukrainien qui a impacté ses essais cliniques, un Prêt Garanti par l'Etat a été octroyé le 30 mai 2023 pour un montant total de 1 323 000 euros réparti entre 3 banques (CIC, Crédit Mutuel et BNP).

Ces prêts répondent aux conditions fixées par la loi n°2020-289 du 23 mars 2020 de finances rectificative pour 2020 et au cahier des charges définies par l'arrêté du 23 mars 2020 accordant la garantie de l'Etat aux établissements de crédit et société financières en application de ladite loi.

Ce financement est un prêt de trésorerie d'un an immédiatement mis à disposition de l'emprunteur pour l'intégralité de son montant à la date du déblocage des fonds sur son compte-courant. Le remboursement du capital et le paiement des intérêts et des accessoires interviendra en une fois à la date d'échéance annuelle du crédit, avec la possibilité pour l'emprunteur de demander le rééchelonnement des sommes dues à l'échéance sur une période supplémentaire de 4 ans.

Avant levé d'option les sommes reçues et conditions se présentent selon les modalités suivantes :

- BNP : 441 milliers d'euros reçus le 30/05/2023. 1 annuité le 30/05/2024 prochain. (Taux fixe : 2,95 % / TEG : 3,20 % par an).
- CIC : 441 000 milliers d'euros reçus le 20/06/2023. 1 annuité le 20/06/2024 prochain. (Taux fixe : 2,59 % / TEG : 2,81 % par an).
- Crédit Mutuel : 441 milliers d'euros reçus le 01/07/2023. (Taux fixe : 2,00 % / TEG : 2,23 % par an).

PRÊT BPI 1500 K€

Pour soutenir la Société dans l'avancement du développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi®, la BPI a octroyé à la Société un Prêt le 2 mai 2023 pour un montant total de 1 500 milliers d'euros.

Ce test est nécessaire pour identifier les patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), éligibles à un traitement par Tedopi® dans l'essai clinique pivot, ARTEMIA, de phase 3 lancé en septembre 2024.

Ce financement est un prêt de 95 mois.

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 1 500 milliers d'euros reçus le 14/06/2023. 32 trimestres avec une première échéance le 30/06/2026 et une dernière échéance le 31/03/2031. (Taux fixe : 4,04 % par an).

PRÊT CIC 400 K€

Pour renforcer la trésorerie de la Société, un Prêt a été octroyé le 15 juin 2023 pour un montant total de 400 milliers d'euros par le CIC.

Ce financement est un prêt de 36 mois.

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 400 milliers d'euros reçus le 21/06/2023. 36 mensualités avec une première échéance le 25/06/2023 et une dernière échéance le 25/05/2026. (Taux fixe : 4,17 % / TEG : 5,53 % par an).

PRÊT CRÉDIT MUTUEL 300 K€

Pour renforcer la trésorerie de la Société, un Prêt a été octroyé le 3 juillet 2023 pour un montant total de 300 milliers d'euros par le Crédit Mutuel.

Ce financement est un prêt de 36 mois.

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 300 milliers d'euros reçus le 31/08/2023. 36 mensualités avec une première échéance le 31/08/2023 et une dernière échéance le 31/07/2026. (Taux fixe 4,15 % / TEG : 5,46 % par an).

PRÊT RÉGION 1500 K€

Pour soutenir la Société dans l'avancement du développement associé à ABBV-230, la région Pays de la Loire a octroyé à la Société un Prêt le 1 juin 2023 pour un montant total de 1 500 milliers d'euros.

Ce financement est un prêt de 95 mois.

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 1 500 milliers d'euros reçus le 01/07/2023. 5 ans avec une première échéance annuelle le 01/07/2025 et une dernière échéance le 01/07/2028. (Taux fixe 2,00 % / TEG : 2,03 % par an).

Le lecteur est invité à se référer à la note 5 de la partie 18 relatives aux Etats Financiers consolidés.

8.3.1.1. Dettes de location et crédit-bail

OSE a reconnu au bilan une dette au titre des loyers futurs et un actif au titre du droit d'utilisation pour les contrats de location simple.

La Société n'a pas identifié de nouveau contrat de location entrant dans le champ d'application de la norme sur l'exercice 2024.

8.4 Restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les activités de l'émetteur

Néant.

8.5 Sources de financement attendues

La Société envisage principalement la signature d'accords et licences pour certains de ses produits et des aides publiques supplémentaires sur ses programmes.

Avec 16,7 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2024 (sans compter les actifs financiers courants et non courant liés aux dépôts à termes pour 47,4 millions d'euros), la Société estime avoir les ressources nécessaires⁵ pour financer la continuation de ses programmes cliniques et précliniques jusqu'au premier trimestre 2027.

⁵ Ces hypothèses de financement tiennent compte d'une potentielle augmentation de capital en lien avec les BSA émises auprès de Vester Finance et de l'obtention de Milestones conformément à l'avancées des programmes cliniques et précliniques.

9 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

La description des risques liés à l'environnement réglementaire de la Société est disponible aux paragraphes 3.1 (développements pré-cliniques et cliniques de candidats-médicaments) et 3.3 (commercialisation de médicaments).

9.1 Introduction

Les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation de nos candidat-médicaments sont et continueront à être soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes, définies par diverses autorités publiques en France, en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays du monde.

L'EMA, la FDA, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« ANSM ») en France et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement (y compris essais cliniques), de fabrication et de commercialisation de produits tels que ceux que la Société développe.

En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes réglementaires sont importantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement. Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain doit respecter certains prérequis réglementaires communs dans l'ensemble des pays développés. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, il faut généralement fournir des preuves de son efficacité et de son innocuité, ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. C'est dans ce cadre que sont réalisés des tests de laboratoire, des développements pharmaceutiques, des études précliniques et des essais cliniques.

Le développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché, comporte cinq étapes :

- Recherche
- Etudes précliniques, développement pharmaceutique, fabrication
- Essais cliniques chez l'homme
- Autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Commercialisation

Les autorités réglementaires demandent un suivi après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés (pharmacovigilance). Les autorités peuvent également demander des essais complémentaires de tolérance ou d'efficacité après l'obtention de l'AMM sur des populations de patients particulières ou

imposer de conditions susceptibles de limiter le développement commercial de certains produits. De plus, les évaluations des technologies de santé (HTA) jouent un rôle crucial dans l'évaluation de la valeur clinique et économique des nouveaux médicaments avant leur accès au marché.

9.2 Études précliniques

Les études précliniques incluent les études pharmacologiques établissant son mécanisme d'action *in vitro* et *in vivo*, l'évaluation en laboratoire de la qualité, de la pureté et de la stabilité du principe actif pharmaceutique et du produit formulé, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance (études toxicologiques), avant de pouvoir initier des essais cliniques chez l'homme. La conduite d'études toxicologiques est soumise aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire (« BPL ») et les études fabrication se font dans les bonnes pratiques de fabrication (« BPF »). L'ensemble des résultats des essais précliniques et les résultats de fabrication et de stabilité d'un produit est soumis aux autorités réglementaires conjointement à la demande d'initiation des essais cliniques.

9.3 Conduite et réglementation des essais cliniques

- **PHASE 1** : le produit est administré afin de déterminer son profil de tolérance initial, d'identifier les effets secondaires et d'évaluer la tolérance aux doses administrées, ainsi que sa répartition dans l'organisme et son impact sur le métabolisme. Les promoteurs désignent parfois leurs essais phase 1a ou phase 1b. Les essais de phase 1b visent généralement à confirmer le dosage, la pharmacocinétique et la tolérance chez un plus grand nombre de patients que la phase 1a. En oncologie, des développements accélérés sont parfois observés, basés sur des essais de phase I comportant des extensions de cohortes pouvant parfois conduire à l'autorisation accélérée de mise sur le marché du médicament. Ceci est par exemple le cas de molécules développées dans des maladies rares.
- **PHASE 2** : le produit est étudié dans une population limitée de patients afin d'obtenir des signes d'efficacité préliminaires et de déterminer le niveau de dose optimal d'administration ainsi que de possibles effets secondaires et risques liés à la tolérance.
- **PHASE 3** : les essais de phase 3 sont menés chez un grand nombre de patients porteurs d'une maladie ciblée pour comparer le traitement à l'étude au traitement de référence afin de produire des données démontrant son efficacité relative et sa tolérance.
- **PHASE 4** : des essais, parfois nommés essais de phase 4, peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais visent à obtenir plus d'information sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'organisme régulateur compétent peut exiger la réalisation d'un essai clinique de phase IV en tant que condition d'approbation.

Les essais cliniques peuvent être conduits en Europe, aux États-Unis ou dans le reste du monde à la condition d'avoir été autorisés par les autorités réglementaires et les comités d'éthique indépendants de chacun de ces pays. En effet, les autorités réglementaires peuvent s'opposer aux protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes.

Les essais cliniques supposent d'administrer le médicament-candidat à des sujets humains sous la surveillance d'investigateurs qualifiés, en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) définies par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Ces dernières exigent notamment que tous les sujets de la recherche donnent leur consentement avisé par écrit pour participer à un essai clinique, quel qu'il soit. Les essais cliniques sont réalisés selon des protocoles qui décrivent en détail, entre autres,

les objectifs des essais, les paramètres à utiliser pour le contrôle de la sécurité d'emploi et les critères d'évaluation de l'efficacité.

De plus, le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), entré en vigueur le 25 mai 2018, accroît sensiblement les droits des citoyens en leur donnant plus de maîtrise sur leurs données personnelles. Le droit national français a notamment été mis en conformité avec le RGPD par la mise à jour de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 et ordonnance de réécriture n°2018-1125 du 12 Décembre 2018).

Conformément à la loi Informatique et Libertés, les données personnelles recueillies dans le cadre de la conduite des essais cliniques font l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (« CNIL »). Les patients ont un droit d'accès et de rectification de ces données. Enfin, les patients doivent être régulièrement tenus informés de la conduite des essais cliniques et des résultats globaux de la recherche.

La conduite des essais cliniques doit ainsi respecter une réglementation complexe tout au long des différentes phases du processus qui repose sur le principe du consentement éclairé du patient à qui vont être administré(s) le(s) produit(s). Les informations relatives à l'objectif, à la méthodologie et à la durée de la recherche, ainsi que les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles du fait de l'administration des produits communiqués sont résumés dans un document écrit remis au patient préalablement à sa participation à la recherche.

9.3.1 L'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DANS L'UNION EUROPÉENNE

Dans l'Union européenne, les textes régissant les essais cliniques sont actuellement fondés sur la Directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001, relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, ce en attendant que soit applicable le Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la Directive 2001/20/CE. Chaque État membre a dû transposer cette directive dans son droit national.

En France, il s'agit de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales, complétés par plusieurs arrêtés ministériels du 24 mai 2006. Ainsi, un essai clinique interventionnel portant sur un médicament doit faire l'objet préalable d'un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et d'une autorisation de l'ANSM.

Avis du Comité de Protection des Personnes : les trois types de recherches (i) recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ; (ii) recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales ; (iii) recherche non interventionnelle ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable du CPP compétent.

En vertu de l'article L.1123-7 du CSP, le CPP compétent - sélectionné désormais de manière aléatoire en vertu de l'article L.1123-6 du CSP - doit notamment rendre son avis sur les conditions de validité de la recherche, tout particulièrement en ce qui concerne la protection des participants, les informations qui leur sont communiquées et la procédure suivie pour obtenir leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, les qualifications du ou des investigateurs, les montants et les modalités d'indemnisation des participants et les modalités de recrutement des participants.

Autorisation de l'ANSM : après soumission du dossier complet de demande d'autorisation de l'essai, contenant un dossier administratif, un dossier sur la recherche comportant notamment le protocole et la brochure pour l'investigateur et, le cas échéant, un dossier technique relatif au produit, aux actes pratiqués et aux méthodes utilisées, ainsi que l'avis du comité d'éthique, l'ANSM peut informer le promoteur qu'elle s'oppose à la mise en œuvre de la recherche ou lui demander toute information complémentaire pour se prononcer sur sa demande. Celui-ci peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et soumettre sa demande modifiée ou complétée à l'ANSM ; procédure qui ne peut toutefois pas être suivie plus d'une fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande ou ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

D'une manière générale, l'ANSM évalue l'efficacité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie. Le Comité de Protection des Personnes (CPP) rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment sur la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence générale du projet, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre. Depuis l'entrée en vigueur de la loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et par la parution du Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016, la compétence précédemment régionale des CPP est aujourd'hui nationale. Le délai d'instruction de la demande d'autorisation auprès des autorités compétentes ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet.

Conformément à l'article L. 1123-11 du Code de la Santé Publique (CSP), en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'ANSM considère que les conditions dans lesquelles la recherche est menée ne correspondent plus à celles indiquées dans la demande d'autorisation ou ne sont pas conformes aux dispositions du CSP, elle peut, à tout moment, demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

La décision de l'ANSM du 24 novembre 2006 fixe les règles de bonnes pratiques cliniques (« BPC ») dans la conduite d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain, prévues à l'article L. 1121-3 du CSP. L'objectif des BPC consiste à garantir la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des participants à ces essais. Les BPC doivent s'appliquer à tous les essais cliniques, notamment les études pharmacocinétiques, de biodisponibilité et de bioéquivalence menées chez des volontaires sains.

La réglementation européenne actuelle sur les essais cliniques de médicaments à usage humain est régie par le règlement (UE) n°536/2014 du 16 avril 2014. Les points majeurs de ce règlement sont :

- Le dépôt d'une demande d'autorisation unique via le portail associé à la base de données de l'UE, incluant une partie commune évaluée conjointement par tous les participants membres de l'UE, et une partie nationale couvrant les aspects éthiques et opérationnels de l'essai évalués par chaque membre de l'UE indépendamment. Une décision unique couvrant tous les aspects de la demande est délivrée par chacun des États Membres concernés ;
- Une transparence accrue en ce qui concerne les essais cliniques autorisés dans l'UE : la base de données de l'UE est une source d'information publique, sans préjudice de la protection des données personnelles, de la protection des informations commerciales confidentielles et de la protection de la communication confidentielle entre le pays membre et la supervision des essais entre les États Membres. Pour les médicaments en cours de développement,

l'information publique comprend l'autorisation de l'essai clinique, les informations générales sur l'essai et un résumé des résultats finaux.

En fonction des traitements de données à caractère personnel effectués lors des essais cliniques et la nature de ces essais, il pourrait être nécessaire de procéder à des formalités auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (« CNIL »). Le promoteur de l'essai clinique pourrait être amené à effectuer un engagement de conformité avec l'une des méthodologies de référence de la CNIL par le biais d'une procédure de notification simplifiée ou d'effectuer une demande d'autorisation le cas échéant. Les patients disposent alors dans tous les cas d'un droit d'accès et de rectification de leurs données personnelles ainsi que de celui de s'opposer à leur collecte/de retirer leur consentement conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle qu'amendée et le RGPD. La Commission européenne a publié le 10 avril 2019 des questions/réponses sur l'interaction entre le règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (le « Règlement sur les essais cliniques ») et le RGPD, réalisées après consultation du Conseil européen sur la protection des données. Elles portent sur les obligations générales mises en place par le Règlement sur les essais cliniques par rapport à celles du RGPD, la responsabilité en ce qui concerne la détermination de la base légale concernant le traitement des données personnelles dans le contexte d'un essai clinique, la base légale pour le traitement des données personnelles des sujets d'un essai clinique dans le contexte de ces essais (utilisation primaire), la différence entre le consentement éclairé (Règlement sur les essais cliniques) et le consentement au sens du RGPD, ou encore le sens des exigences du RGPD concernant l'information à fournir aux sujets d'essais cliniques.

9.3.2 L'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE AUX ÉTATS-UNIS

Aux États-Unis, un essai clinique ne peut démarrer que s'il a obtenu une autorisation de la FDA et d'un comité d'éthique, l'*Institutional Review Board* (IRB). Une demande d'IND doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour qu'un essai clinique puisse démarrer chez l'homme. Cette demande comprend les données scientifiques précoces du produit à l'étude, les données de fabrication, les données précliniques et les données cliniques (incluant le protocole d'essai clinique). Sauf objection de la FDA, la demande d'*Investigational New Drug* (IND) est validée 30 jours après réception. À tout moment, la FDA peut demander l'interruption d'un essai clinique envisagé ou en cours. Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu les précisions qu'elle requiert. De plus, chaque comité d'éthique (IRB) ayant autorité sur un site investigateur peut retarder, voire interrompre momentanément ou définitivement, un essai clinique s'il estime que la sécurité des patients n'est pas assurée ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires.

9.3.3 PUBLICATION DES INFORMATIONS RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES

Aux États-Unis, les promoteurs d'essais cliniques de médicaments réglementés par la FDA doivent enregistrer et publier un certain nombre d'informations relatives à l'essai clinique et à ses résultats, disponibles publiquement sur le site www.clinicaltrials.gov.

En Europe, les informations relatives à l'essai clinique ainsi que les résultats à la fin de l'étude sont rendues publiques pour les essais de phase 2 à 4 ainsi que pour toute étude pédiatrique sur le site www.clinicaltrialsregister.eu.

9.4 Réglementation des autorisations de mise sur le marché

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales (l'EMA en Europe, la FDA aux Etats-Unis, l'ANSM en France, etc.) après le dépôt d'un dossier de demande d'AMM ou de NDA (New Drug Application) pour les Etats-Unis. Cette demande sera évaluée selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Le dossier d'AMM est rédigé sous un format standardisé, le format CTD (« Common Technical Document »), utilisé en Europe, aux États-Unis et au Japon. Ce dossier est constitué d'informations détaillées et précises sur le produit, notamment sa composition, son mécanisme d'action, les éléments de qualité associés, sa toxicité, son efficacité et son innocuité. Il décrit également le processus de fabrication de la substance active, le processus de fabrication du produit fini, les études précliniques et cliniques.

En Europe, les demandes d'AMM peuvent être faites selon deux types de procédures : les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est innovant ou destiné à plusieurs États membres de la Communauté européenne, et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un Etat membre. Selon le type de procédure communautaire, l'EMA ou la société choisit respectivement l'Etat rapporteur ou l'Etat référent.

Il se peut qu'un médicament soit retiré du marché, soit directement par la société, soit à la demande des autorités de santé lorsque apparaît un problème sérieux, notamment de sécurité ou de non-respect des règles de fabrication.

9.4.1 PROCEDURES COMMUNAUTAIRES

L'accès au marché communautaire est, depuis le 1er janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (définie dans le règlement n°2309/93/CEE modifiée par le règlement n°726/2004/CEE), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE) et depuis octobre 2005 à la procédure décentralisée (prévue dans la directive 2004/27/CE).

- **LA PROCÉDURE CENTRALISÉE** (obligatoire notamment pour les produits issus des biotechnologies, les produits nouveaux développés dans le domaine du cancer, les médicaments ayant le statut de médicament orphelin) : un dossier unique de demande d'enregistrement est soumis auprès de l'EMA. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA (composé d'un membre nommé par chaque État membre de l'Union européenne et pays de l'Espace économique européen, et de cinq experts scientifiques) émet sa recommandation quant à l'approbation du médicament auprès de la Commission européenne. Il revient ensuite à la Commission européenne de prendre une décision finale et de délivrer l'AMM, valable dans l'ensemble de l'Union européenne. Le médicament peut alors être commercialisé dans tous les Etats membres de l'Union européenne.

En cas d'octroi, l'AMM est valable pendant cinq ans, sans préjudice des paragraphes 4, 5 et 7 de l'article 14 de ce du règlement (article 14). L'AMM peut être renouvelée au terme des cinq ans, sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente. Une fois renouvelée, l'AMM est en principe valable pour une durée illimitée, sauf décision contraire de la Commission liée à la pharmacovigilance (article 14).

En vertu de l'article 10 bis du Règlement 726/2004, après avoir délivré l'AMM, l'EMA peut ainsi imposer à son titulaire d'effectuer (i) des études de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé et/ou (ii) des études d'efficacité post-autorisation lorsque la compréhension de

la maladie ou les méthodologies cliniques indiquent que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative (article 10 bis).

- **LA PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET LA PROCÉDURE DECENTRALISÉE** : elles permettent de faciliter l'obtention d'AMM nationales harmonisées dans plusieurs états membres. Ces deux procédures sont fondées sur la reconnaissance, par les autorités nationales compétentes, de la première évaluation réalisée par les autorités réglementaires de l'un des états membres (état membre de référence).

La procédure décentralisée est prévue par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, telle qu'amendée. Elle peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre, à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un Etat membre. Dans le cadre de cette procédure, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique aux autorités compétentes de chacun des États membres, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence (« EMR »). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un projet de rapport d'évaluation concernant le médicament, un projet de résumé des caractéristiques du produit (« RCP ») et un projet d'étiquetage et de notice, qui sont envoyés aux autres États membres, appelés États membres concernés (« EMC ») pour approbation et au demandeur.

La procédure de reconnaissance mutuelle est quant à elle prévue par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, telle qu'amendée. Elle peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre et que ce médicament a déjà reçu une AMM au moment de la demande dans un Etat membre.

- **LA PROCÉDURE NATIONALE** : L'AMM, délivrée au niveau national par les autorités compétentes des États membres de l'EEE, couvre uniquement son territoire respectif. Elle peut être demandée lorsque le médicament concerné ne se trouve pas dans le champ d'application de la procédure centralisée.
- L'enregistrement d'un médicament international (dans plus d'un pays de la Communauté européenne) doit obligatoirement passer par l'une ou l'autre de ces procédures.
- Les produits développés par la Société en immuno-oncologie ou en transplantation, tous issus de biotechnologies, feront ainsi l'objet d'une procédure centralisée lors de leur demande d'autorisation de mise sur le marché.

9.4.2 PROCÉDURES D'ENREGISTREMENT HORS UNION EUROPÉENNE

Les sociétés souhaitant commercialiser leurs produits hors UE doivent à nouveau déposer des dossiers de demande d'enregistrement auprès des autorités nationales des pays concernés, par exemple auprès de la FDA aux États-Unis ou de la Kosheisho (Pharmaceutical and Medical Device Agency, PMDA) pour le Japon. Aux États-Unis, la demande d'approbation d'un médicament doit être soumise à la FDA qui dispose des pouvoirs réglementaires pour tous les produits pharmaceutiques et biologiques destinés à être commercialisés sur le territoire américain.

La demande d'AMM aux États-Unis doit être soumise à la FDA, selon le cas il s'agit d'une demande d'approbation d'un nouveau médicament (NDA, New Drug Application) ou d'une demande de licence de produit biologique (BLA, Biological License Application).

Le dossier de soumission doit fournir toutes les informations permettant à la FDA de déterminer si le médicament est sûr et efficace dans l'indication visée, si ses bénéfices sont supérieurs à ses risques, si le résumé des caractéristiques du produit

sont adéquats et si son procédé de fabrication et les contrôles destinés à en assurer la qualité permettent d'en garantir l'identité, le dosage, la qualité et la pureté.⁶

9.4.3 DÉROGATIONS AUX PROCÉDURES D'ENREGISTREMENT USUELLES

À la procédure classique de l'octroi d'une AMM, telle que décrite précédemment, existent des dérogations qui permettent une commercialisation plus rapide des médicaments.

En Europe, il s'agit de :

- **L'AMM CONDITIONNELLE** : elle est valide un an au lieu de cinq. Elle n'est accordée que si le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et si les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament. La délivrance d'une AMM conditionnelle est soumise à la finalisation d'essais cliniques et/ou à la réalisation de nouveaux essais, afin de confirmer le bénéfice/risque du médicament.
- **L'ÉVALUATION ACCÉLÉRÉE** : la procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ou qu'il représente une innovation thérapeutique. Le projet PRIME (médicaments prioritaires), initiative de l'EMA lancée en 2015, permet par ailleurs l'identification de manière précoce (dès la phase 2/3) de médicaments éligibles à la procédure accélérée et un support renforcé par le biais de conseils scientifiques et de dialogues tout au long du développement.
- **L'AMM POUR CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES** : une AMM peut être autorisée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament ne peut être soumis de façon complète d'emblée, par exemple lorsqu'une indication thérapeutique correspond à un nombre trop faible de patients, ou que la collecte des informations nécessaires serait contraire à l'éthique.
- **L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)** : il s'agit de la possibilité, pour un Etat Membre, d'utiliser un médicament qui ne dispose pas encore d'une AMM dans le pays, afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat. En France, une autorisation temporaire d'utilisation peut être accordée par l'ANSM pour un patient particulier (ATU nominative), ou pour un groupe de patients (ATU de cohorte ATUc).
- **L'AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCE (AAP)** : un nouveau dispositif d'accès précoce permet d'accélérer l'accès à l'innovation pour des médicaments sans alternatives et utilisés dans des pathologies rares, graves ou invalidantes, de vérifier le plus tôt possible si les bénéfices attendus sont effectifs grâce au recueil des données en vie réelle et à leur analyse. Il concerne des médicaments innovants et consiste à les autoriser à une phase précoce de leur développement (pré-AMM) ou dans l'attente de leur inscription au remboursement (post-AMM), et ce jusqu'à ce qu'ils intègrent le régime de droit commun d'autorisation et de remboursement des produits de santé. L'accès précoce est désormais autorisé par la HAS, après avis de l'ANSM, pour les médicaments sans AMM dans l'indication considérée.

⁶ Les récents changements de politique et de direction au sein de la FDA ont introduit des incertitudes dans les processus d'approbation des nouveaux médicaments et thérapies.

- **L'ACCÈS COMPASSIONNEL** : il s'agit d'une option de traitement qui permet le recours à des médicaments sans autorisation de mise sur le marché pour un patient donné. Sous des conditions strictes, des produits en développement peuvent être mis à la disposition de groupes de patients souffrant de maladies sans traitement enregistré approprié et qui ne sont pas éligibles à un essai clinique (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>).

Aux États-Unis, des procédures permettent le développement plus rapide et l'accès au marché de médicaments dans des pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement approprié et où le besoin médical est important (cancer, SIDA, maladie d'Alzheimer...) :

- **« ACCELERATED APPROVAL »** : cette procédure est destinée à mettre sur le marché des produits prometteurs traitant des pathologies graves sur la base des premiers éléments de preuve avant démonstration formelle de bénéfices pour le patient. La FDA peut s'appuyer sur un effet, un résultat de substitution ou tout autre résultat qui a des chances raisonnables d'être prédictif d'un bénéfice clinique et non pas sur un critère clinique bien défini. Ainsi, un résultat de substitution ou marqueur (« surrogate endpoint ») est un résultat obtenu en laboratoire ou un signe physique qui ne constitue pas, en lui-même, une mesure directe des sensations du patient, de ses fonctions organiques ou de sa survie, mais qui permet d'anticiper un bénéfice thérapeutique. L'AMM qui est accordée peut être considérée comme une approbation provisoire avec engagement écrit de compléter les études cliniques qui démontrent un réel bénéfice pour le patient. Cette procédure correspond à la procédure d'« AMM conditionnelle » en Europe.
- **« PRIORITY REVIEW »** : cette procédure est utilisée pour les médicaments traitant des pathologies graves et présentant une avancée thérapeutique majeure ou qui procure un traitement pour une pathologie dans laquelle il n'existe pas de thérapie adaptée. Cette procédure signifie que le temps d'évaluation du dossier par la FDA est réduit : il est de 6 mois au lieu de 10 mois. Cette procédure correspond à la procédure d'« Evaluation accélérée » en Europe.
- **« FAST TRACK DESIGNATION »** : il s'agit d'un programme d'interactions avec la FDA pour faciliter le développement et accélérer l'examen de nouveaux médicaments qui sont destinés au traitement de pathologies graves ou potentiellement mortelles et susceptibles de répondre à un besoin médical non encore satisfait. L'intérêt de ce processus est que la Société peut bénéficier des réunions plus fréquentes avec la FDA afin de discuter du plan de développement du produit et de s'assurer de collecter les données appropriées qui constitueront le dossier d'AMM. La désignation de « Fast track » ne conduit pas nécessairement à la procédure de « Priority review » ni d'« Accelerated approval ».
- **« BREAKTHROUGH THERAPY DESIGNATION »** : ce processus, mis en place en 2012, vise à accélérer le développement et l'examen de médicaments destinés à traiter une pathologie grave ou potentiellement mortelle, et dont la preuve clinique préliminaire montre une amélioration substantielle du médicament par rapport aux traitements disponibles sur un critère cliniquement significatif. Un médicament qui reçoit la désignation de « Breakthrough Therapy » peut bénéficier de :
 - De toutes les particularités de la désignation « Fast Track » ;

- Dès la phase 1 clinique, d'un accompagnement intensif sur un programme de développement de médicaments efficaces ;
- D'un engagement organisationnel impliquant des « senior managers ».

Si des recherches ou des expériences complémentaires montrent qu'un produit peut présenter des risques alors qu'il est commercialisé, la FDA peut exiger son retrait immédiat. En outre, la FDA peut retirer une autorisation de mise sur le marché pour d'autres motifs, notamment si les études postérieures à l'autorisation ne sont pas effectuées avec diligence.

9.4.4 MÉDICAMENTS ORPHELINS

Une procédure d'autorisation spécifique est prévue pour les médicaments orphelins.

Les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies létales ou très graves qui sont rares. Pour être qualifiée de rare ou orpheline au sein de l'Union européenne, une maladie doit toucher moins de 1 personne sur 2 000, et aux États-Unis, la maladie doit toucher moins de 200 000 personnes.

Ces médicaments sont dits « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique n'a que peu d'intérêt dans les conditions de marché habituelles à développer et à commercialiser des produits destinés uniquement à un nombre restreint de patients (maladie dite orpheline). Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare pourrait ne pas être couvert par les ventes attendues sur ce marché.

En Europe, une législation a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du règlement n° 847/2000/CE du 16 décembre 1999, tel que modifié par le Règlement n° 847/2000/CE du 27 avril 2000, un médicament sera considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une maladie dite orpheline dans l'UE, ou alors qu'il est destiné au traitement d'une maladie invalidante ou grave et chronique pour laquelle il n'existe pas encore de traitement ou de traitement satisfaisant, et qu'en l'absence de mesures d'incitations, les frais engendrés par le développement ne pourraient être couverts par les bénéfices liés à la commercialisation avec dix ans d'exclusivité en Europe.

Aux États-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (Orphan Drug Act) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, de crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA, et sept ans d'exclusivité du principe actif dans l'indication donnée en cas d'autorisation de mise sur le marché.

En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie alors d'une période de commercialisation exclusive, pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication, ainsi qu'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages.

9.5 Transparence des liens d'intérêt ou Sunshine Act à la française

Les décrets n°2013-414 du 21 mai 2013 « relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme » et n° 2016-1939 du 28 décembre 2016 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence des avantages, précisent les modalités de «

transparence » vis-à-vis du public des relations (avantages procurés ou conventions conclues) entre les entreprises produisant ou commercialisant les produits à finalité sanitaire et cosmétique et certains acteurs de la santé. A partir du moment où la Société commercialisera des médicaments, elle devra donc rendre publiques :

- Les informations relatives aux conventions conclues avec les professionnels de santé et autres personnes assimilées (à l'exception des conventions régies par les articles L.441-3 et L.441-7 du Code de commerce) ;
- L'ensemble des rémunérations, avantages en nature ou en espèce consentis dont le montant est égal ou supérieur à 10 euros ;
- Les informations sont centralisées sur un site internet unique (www.transparence.sante.gouv.fr) sous la responsabilité du ministère de la Santé.

Ces dispositions sont entrées en vigueur au 1er juillet 2017. Des outils similaires existent dans d'autres pays, notamment aux États-Unis (US Sunshine Act).

Le Code de la santé publique contient également des dispositions « anti-cadeaux » qui prévoient une interdiction générale pour les entreprises qui fabriquent ou commercialisent des produits de santé d'effectuer des paiements et des avantages envers des professionnels de la santé, avec des exceptions limitées, et définit strictement les conditions dans lesquelles ces paiements ou avantages peuvent légalement être accordés. Les dispositions découlant de la Loi n° 2011-2012 ont été modifiées par l'Ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017, laquelle a notamment étendu leur application à un plus large éventail de personnes morales et physiques, précisé la portée des opérations exclues de l'interdiction et celles autorisées sous certaines conditions, et prévu un nouveau processus d'autorisation. Le décret du 7 août 2020 a fixé les montants pour lesquels la prestation, en fonction de la prestation fournie, est considérée comme négligeable et ne nécessite aucune action déclarative. Un deuxième décret du 7 août 2020 a défini les montants au-delà desquels la convention est soumise à un régime d'autorisation, les montants inférieurs ou égaux à ces montants nécessitant une simple déclaration. Le décret fournit également le calendrier de déclaration à l'autorité compétente.

10 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

10.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Les avancées en phase clinique de cinq produits, dont deux avec des partenaires pharmaceutiques de premier plan, la progression de nouveaux programmes précliniques vers la phase clinique et le nouvel accord de collaboration et de licence (février 2024) pour ABBV-230 au stade préclinique, constituent les prochaines étapes de la croissance de la Société, soutenues financièrement notamment par ses partenariats avec des groupes pharmaceutiques internationaux et les aides obtenues auprès de Bpifrance :

PRODUITS PROPRIÉTAIRES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

TEDOPI® (COMBINAISON DE NÉO-ÉPITOPES ISSUS D'ANTIGÈNES TUMORAUX)

- **Essai clinique de phase 3 confirmatoire de Tedopi® (étude ARTEMIA) dans le cancer du poumon non à petites cellules à un stade métastatique (CPNPC), en vue de l'enregistrement de Tedopi® en deuxième ligne du CPNPC :** depuis septembre 2024, en cours dans 14 pays (États-Unis, Canada, Europe et Royaume Uni).

ARTEMIA est une étude clinique internationale de phase 3 randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la tolérance de Tedopi® en monothérapie administré en deuxième ligne versus le traitement standard chez des patients HLA-A2 positifs atteint d'un CPNPC métastatique en résistance secondaire* aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC). Le critère principal est la survie globale. Cet essai pivot confirmatoire inclura 363 patients et vise à soutenir l'enregistrement réglementaire de Tedopi® en deuxième ligne de traitement du CPNPC 1 aux États-Unis, au Canada, en Europe et au Royaume-Uni. Cet essai est associé à un test diagnostic compagnon destiné à identifier les patients HLA-A2 positifs, éligibles au traitement. L'étude a été lancée en septembre 2024 et les premiers patients ont été inclus en décembre 2024.

Par ailleurs, les patients peuvent bénéficier de Tedopi® à travers des programmes d'accès compassionnel nominatif en troisième ligne ou lignes ultérieures de traitement (post-chimiothérapie et immunothérapie) actuellement autorisés en France, en Italie et en Espagne, confirmant ainsi le fort besoin médical de disposer de nouvelles options thérapeutiques.

En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs de phase 3, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.

- Tedopi® est également en cours d'évaluation dans trois essais cliniques de phase 2 en cours, menés sous la promotion de groupes cliniques en oncologie :
 - **Dans le cancer du poumon non à petites cellules**, en combinaison avec nivolumab (étude CombITED), sous la promotion de la fondation FoRT ;
 - **Dans le cancer du pancréas** localement avancé, en combinaison avec une chimiothérapie (étude TEDOPaM), sous la promotion du GERCOR ;

- **Dans le cancer de l'ovaire**, en combinaison avec pembrolizumab (étude TEDOVA), sous la promotion d'ARCAGY-GINECO.

OSE-279 (ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-PD1)

- **OSE-279 est en cours de phase 1/2 clinique** dans les tumeurs solides avancées depuis décembre 2022. Il s'agit d'une étude en ouvert d'escalade et d'expansion de dose visant à déterminer la dose maximum tolérée et/ou la dose recommandée pour la phase 2 de l'anti-PD1 OSE-279 en monothérapie. Les objectifs secondaires incluent l'évaluation de l'activité antitumorale, l'évaluation du profil de tolérance, la pharmacocinétique et l'occupation du récepteur ou le profil de pharmacodynamie.

Des premiers résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance, dont un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, ont déjà été observés et présentés lors de congrès internationaux.

Suite à ces résultats, OSE-279 est évalué en combinaison avec Tedopi® dans un essai clinique de phase 1/2 en première ligne du CPNPC chez des patients HLA-A2 positifs avec une expression élevée de PDL-1.

LUSVERTIKIMAB (OSE-127) (ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR À L'INTERLEUKINE-7)

- **Résultats positifs d'efficacité et de tolérance de la phase 2 clinique (étude CoTikiS) dans la rectocolite hémorragique active modérée à sévère** : des premiers résultats annoncés en juillet 2024, complétés en novembre 2024 et février 2025 :

Lusvertikimab a atteint le critère principal d'efficacité défini par l'amélioration du score de Mayo modifié (MMS) à la semaine 10 (S10) aux deux doses testées, et a démontré des résultats cliniquement probants et statistiquement significatifs sur les principaux critères secondaires. Un profil de sécurité favorable a été observé à la fois pendant la période d'induction et pendant les 6 mois de la période ouverte d'extension de l'essai. Au total, 134 patients ont été analysés au cours de la période d'induction jusqu'à S10 [groupe 850 mg (50 patients) ; groupe 450 mg (35 patients) ; groupes poolés 850 mg + 450 mg (85 patients) ; groupe placebo (49 patients)]. Un total de 120 patients traités avec lusvertikimab a participé à la période ouverte d'extension de traitement (OLE) de 24 semaines.

- Au-delà des maladies auto-immunes, lusvertikimab (OSE-127) est en cours de recherche en collaboration avec l'Université de Kiel. Cette recherche vise à évaluer le potentiel thérapeutique de lusvertikimab (OSE-127) à cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée de l'IL-7R présent chez plus de 80 % des patients atteints de Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B ou T. La rechute représente un enjeu clinique pour les patients à risque souffrant de LAL-B et les options thérapeutiques pour les patients atteints de LAL-T demeurent actuellement très limitées. Ce programme préclinique collaboratif a déjà démontré un fort potentiel thérapeutique dans le traitement de la LAL. Les avancées de ce programme ont été régulièrement présentées au congrès annuel de l'ASH (American Society of Hematology), et dernièrement, à l'édition 2024 de ce congrès où la présentation orale a reçu un « Abstract Award » décerné par l'ASH qui distingue les scientifiques qui font progresser la recherche en hématologie de manière significative.

PRODUITS EN CLINIQUE DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT

PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104) (ANTAGONISTE DE CD28)

- Les résultats positifs de la phase 1 de preuve de concept clinique du pegrizeprement (VEL-101/FR104) combinés au profil de tolérance préclinique et aux données d'efficacité de multiples modèles précliniques de maladies inflammatoires et auto-immunes, soutenaient la poursuite du développement clinique du produit dans les maladies inflammatoires et la transplantation.

L'essai clinique de phase 1/2, l'étude FIRsT, visait à évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de pegrizeprement ainsi que son efficacité clinique potentielle dans la prophylaxie du rejet aigu et sur la fonction rénale chez des patients transplantés rénaux de novo, ayant reçu une allogreffe d'un donneur défini selon les critères standards (NCT04837092). Une évaluation de la sécurité et de l'efficacité du traitement a été réalisée à un an après la transplantation et comprenait la fonction rénale, l'incidence de rejet et les effets indésirables suspectés rapportés.

Cette étude a été menée dans le cadre d'un accord de collaboration entre OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes qui en est le promoteur. Le Professeur Gilles Blanco, qui dirige l'Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie (ITUN) au sein du CHU, en est l'Investigateur Coordonnateur.

En juin 2024, l'analyse positive de cette étude a été présentée en communication orale par le Professeur Gilles Blanco à l'American Transplant Congress à Philadelphie.

Dix patients candidats éligibles à une première transplantation rénale à faible risque de rejet, comme prévu au protocole, ont été inclus dans l'étude FIRsT dont huit étaient analysables (deux patients ont été criblés et inclus mais n'ont pas pu recevoir de greffe pour des raisons techniques). Le traitement par Tacrolimus (un inhibiteur de la calcineurine) a été arrêté 6 mois après la transplantation. Les huit patients ont reçu un an complet de traitement par pegrizeprement.

Aucune alerte de sécurité n'a été détectée avec pegrizeprement. Les effets indésirables étaient ceux classiquement observés en transplantation rénale. Le suivi pharmacologique a permis d'optimiser l'exposition au pegrizeprement et de maintenir une occupation élevée des récepteurs au cours de l'année de suivi. Après un suivi d'un an de tous les patients, non seulement aucun rejet aigu n'a été observé sous pegrizeprement, en particulier aucun épisode de rejet aigu n'est survenu après l'interruption du Tacrolimus, mais également aucune immunisation contre le donneur n'est apparue. L'un des enjeux clés de la transplantation d'organes reste de disposer d'alternatives aux inhibiteurs de la calcineurine avec des traitements immunosuppresseurs efficaces et un minimum d'effets secondaires, en particulier sur la fonction rénale afin de préserver la qualité de vie des patients, et un contrôle à long terme de la réaction immunitaire post-transplantation.

Ces données ont montré la sécurité du produit utilisé en combinaison et les premiers signes d'efficacité sans épisode de rejet aigu après un an de suivi post-transplantation rénale chez tous les patients de l'étude.

- Par ailleurs, pegrizeprement est développé dans le cadre d'un accord de licence mondial (avril 2021) avec Veloxis Pharmaceuticals Inc. pour le développement de p dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.

Veloxis a mené un essai clinique d'escalade de dose de phase 1 pour évaluer pegrizepurment 1 évaluant la sécurité, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique de doses uniques croissantes de pegrizepurment administré en sous-cutané chez des participants sains par voie sous-cutanée. Les résultats de cet essai ont été présentés en communication orale à l'American Transplant Congress à Philadelphie (juin 2024).

BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371 (ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-SIRPα)

- BI 765063 et BI 770371 sont développés dans le cadre d'un accord de collaboration et de licence (avril 2018) avec Boehringer Ingelheim pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation des produits issus de la technologie SIRPα en immuno-oncologie. Les deux produits sont en cours de développement clinique en phase 1 dans les tumeurs solides avancées.
- BI 765063, inhibiteur de SIRPα sur l'axe myéloïde SIRPα/CD47, est évalué par Boehringer Ingelheim dans différentes combinaisons chez des patients atteints d'un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou (CCSTC) ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou récurrent dans le cadre d'une étude internationale de phase 1b initiée en mai 2022 et menée aux États-Unis, en Europe et en Asie (NCT05249426). L'essai vise à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et des données préliminaires d'efficacité chez ces patients atteints de tumeurs solides.
- BI 770371 est actuellement étudié en monothérapie et en combinaison avec un inhibiteur de PD1 (BI 754091) dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose (NCT05327946) mené au Canada, aux États-Unis et au Japon chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques montrant un profil de tolérance gérable et une dose maximale tolérée non atteinte, ont été présentés à la conférence de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) en octobre 2023.
- En mai 2024, Boehringer Ingelheim et OSE Immunotherapeutics ont annoncé l'extension de leur collaboration à deux nouveaux projets visant à développer des traitements first-in-class qui s'ajoutent aux programmes anti-SIRPα déjà en cours de développement en immuno-oncologie. Le premier concerne l'ouverture d'un nouveau domaine thérapeutique pour l'actif déjà développé en partenariat, il concernera un plus grand nombre de patients. Le second porte sur l'acquisition d'un nouvel actif :
 - . Un amendement à cet accord initial portant sur ces programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de phase 1 dans les tumeurs solides avancées) pour les développer dans les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).
 - . Le lancement d'un nouveau programme préclinique pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires via l'acquisition d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développé par OSE Immunotherapeutics.

PLATEFORMES DE RECHERCHE

Au cours de l'année 2024, la Société a poursuivi ses travaux de recherche et ses avancées sur ses plateformes innovantes, et en particulier :

- En février, OSE Immunotherapeutics a conclu un accord de partenariat avec AbbVie pour le développement de ABBV-230, un premier anticorps agoniste de la cible ChemR23 exprimée sur les cellules myéloïdes, mis au point avec la capacité d'activer les voies de la résolution dans l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique.
- En juin, OSE Immunotherapeutics a présenté des données précliniques sur la plateforme ARNm Thérapeutique dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires au congrès annuel FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies). Cette plateforme permet de délivrer une immunothérapie innovante codée par ARN (Acide Ribonucléique messager) au site de l'inflammation pour contrôler et/ou supprimer localement la réponse immunitaire et l'inflammation. Elle vise une nouvelle biologie qui ne peut pas être ciblée avec les traitements biologiques standards.

Compte tenu de ses activités actuelles, la Société n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur les tendances qui seraient susceptibles d'affecter ses revenus récurrents et ses conditions générales d'exploitation depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2024 jusqu'à la date de publication du présent Document d'Enregistrement Universel.

Le lecteur est invité à se reporter à la section 3.5 du Document d'Enregistrement Universel traitant des besoins en financement de l'activité.

10.2 Existence de toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société

La guerre en Ukraine qui a débuté en 2022 et le conflit israélo-palestinien depuis octobre 2023 ont affecté l'environnement économique mondial.

A ce stade, la Direction de la Société ne peut évaluer de façon fiable les impacts que pourraient avoir ces crises sur l'activité du Groupe si elles venaient à perdurer dans le temps. Toutefois, selon la Direction, l'impact moyen terme devrait être modéré pour la Société et ne remettrait pas en cause la continuité d'exploitation.

Si les crises perduraient, les impacts pourraient être les suivants :

- Le rythme de recrutement dans le cadre des essais cliniques internationaux pourrait être réduit compte tenu des fermetures d'hôpitaux ou de l'impossibilité pour les patients de se rendre à l'hôpital ;
- La rythme d'inclusion des patients pourrait être diminué du fait de l'impossibilité de fournir du produit aux hôpitaux ;
- La Société pourrait également subir les politiques de priorisation de sous-traitants, notamment pour la production de lots cliniques de ses produits ou bien pour les études de toxicologie réglementaires.

La direction fait le constat que les secteurs des sciences de la vie et de la biopharmaceutique sont plus volatiles, des difficultés ont été également observées sur les marchés financiers. Qui plus est, les perspectives peuvent être impactées par la situation économique mondiale et géopolitique, les chaînes d’approvisionnement, l’inflation et l’approvisionnement en énergie ou encore les droits de douane plus élevés sur les services et marchandises sont également affectés par de nouvelles restrictions majeures. Les perspectives actuelles reflètent donc un degré d’incertitude plus important qu’à l’accoutumée.

A titre d’exemple, le prix de certains produits primaires, services de recherche et matières premières utilisés par OSE Immunotherapeutics a augmenté, parfois très fortement.

11 PREVISION OU ESTIMATION DU BÉNÉFICE

La Société ne fait pas de prévision ou d'estimation de bénéfice.

12 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

12.1 Dirigeants et administrateurs

12.1.1 COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Conseil d'administration est composé de dix membres* :

Prénom – Nom ou dénomination sociale du membre	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction(s) principale(s) exercée(s) en dehors de la Société
Didier Hoch	- Président du Conseil d'administration et Administrateur	- Président du Conseil d'administration Phaxiam Therapeutics - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics - Administrateur de Filag Medical Schweiz AG
Maryvonne Hiance	- Vice-Présidente du Conseil d'administration - Administratrice	- Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administrateur de Pherecydes Pharma - Présidente du Comité départemental de l'association Valentin Haüy
Nicolas Poirier	- Directeur général et Directeur scientifique - Administrateur	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MabSillico
Anne-Laure Autret-Cornet	- Directrice finances & administration, Directrice des ressources humaines - Administratrice représentant les salariés actionnaires	- Néant
Marc Dechamps	- Administrateur	- Directeur général de Bioxodes SA - Président de Investsud Tech & Investsud Innovation - Administrateur académique de Solvay Brussels School EM - Administrateur de HealthTech for care - Administrateur de BioGenCell Europe - Membre du Comité stratégique de CER Groupe

Brigitte Dréno	- Administratrice	- Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology, Almirall
Martine George	- Administrateur	- Administrateur indépendant de Phaxiam Therapeutics - Administrateur indépendant Erytech
Markus Goebel	- Administrateur	- Administrateur de Hemotune AG - Expert pour Innosuisse - Fondateur, Directeur général et Administrateur de M&G Advisors GmbH
Eric Leire	- Administrateur	- Président Directeur général de Genflow Biosciences Ltd - Administrateur de InhaTarget Therapeutics - Administrateur de Immunetheap - Administrateur de Phaxiam - Administrateur de BSIM Therapeutics
Cécile Nguyen-Cluzel	- Administrateur	- Conseillère senior chez Apposite Capital Ltd - Administrateur de Antromax SA - Membre du Comité stratégique de NA3D SAS

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS RELATIFS AUX MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Les dix membres du Conseil d'administration associent une expertise internationale à la fois du développement de médicament, du marketing, de l'industrie et de la finance, avec une expérience de sociétés de biotechnologie cotées.

Didier Hoch, MD, Président du Conseil d'administration, Administrateur indépendant

Médecin, Didier Hoch est Président du Conseil d'administration de Phaxiam Therapeutics. Il est a été également administrateur de sociétés cotées dont Gentcel et DBV Technologies. Il a été de 2000 à 2010, Président de Sanofi- Pasteur-MSD, une société conjointe (en « joint-venture ») consacrée aux vaccins, entre Sanofi & Merck. Il a également occupé différentes fonctions managériales au sein de Rhône Poulenc Rorer, puis Aventis (« VP Middle East -Africa » Vice-Président Moyen- Orient & Afrique). Ancien président de l'association des fabricants de vaccins « Vaccine Europe » et président du comité de Biotechnologie du LEEM. Didier Hoch a été nommé Président du Conseil d'Administration le 19 juin 2024.

Maryvonne Hiance, Vice-Présidente du Conseil d'administration, Administratrice

Précédemment Présidente et cofondatrice d'Effimune, ingénieur spécialiste du nucléaire, Maryvonne a dirigé pendant 14 ans un programme nucléaire sur les neutrons au sein de FRAMATOME (Areva). Elle a également précédemment dirigé pendant plus de 20 ans différentes sociétés d'innovation en Biotechnologie : SangStat Atlantic (la société mère Sangstat medical corporation a été acquise par l'industriel Genzyme en 2003 pour son portefeuille de produits dans l'immunosuppression et la transplantation) ; elle a également dirigé les sociétés d'innovation DrugAbuse Sciences et la société TcLand. Maryvonne a fondé et dirigé la société Strategic ventures une société de conseil impliquée dans l'aide à des sociétés technologiques. Elle a été membre du conseil stratégique de l'innovation et conseil du ministre des PME et de l'industrie. De 2016 à 2021, elle a été successivement Présidente puis Vice- Présidente de France Biotech.

Nicolas Poirier, PhD, Directeur général, Administrateur

Nicolas Poirier, Directeur Scientifique d'OSE Immunotherapeutics depuis 2016, a été également nommé Directeur général d'OSE Immunotherapeutics en octobre 2022. Il avait rejoint la société en 2009 en tant que Chef de projet puis Directeur des Programmes scientifiques. Docteur en Sciences en Immunologie, Nicolas Poirier bénéficie d'une solide expertise dans le développement d'immunothérapies. Il a mis au point des stratégies thérapeutiques innovantes sur des cibles et des voies nouvelles en immunologie pour répondre à des pathologies sévères à fort besoin médical, contribuant ainsi fortement aux progrès de la Société et aux différents accords de licences de la Société.

Anne-Laure Autret-Cornet, Administratrice représentant des salariés actionnaires

Anne-Laure Autret-Cornet est Directrice finances et administration et Directrice des ressources humaines. Elle bénéficie de 17 ans d'expérience en Finance, dont 10 ans en tant que Directrice Administration et Finance et Directrice des Ressources Humaines au sein d'OSE Immunotherapeutics. Antérieurement, elle a pu développer son expérience de l'audit et de la finance au sein du cabinet d'audit et de conseil Deloitte pendant près de 7 ans.

Actuellement, en parallèle de la gestion des aspects financiers, et des Ressources Humaines, Anne-Laure Autret-Cornet est en charge de la coordination des opérations administratives et juridiques. Anne-Laure est diplômée de l'ESSCA School of Management, avec une spécialisation Audit-Finance, et a reçu en 2020 la certification du programme « Corporate Finance » de HEC Paris.

Marc Dechamps, Administrateur indépendant

Marc est un biologiste qui possède une vaste expérience dans l'industrie pharmaceutique remontant à plus de 35 ans. Il a notamment travaillé pour des sociétés pharmaceutiques telles que GSK et ViiV Healthcare, développant son expertise dans le développement de marchés pour de nouveaux produits, pour les maladies infectieuses, les troubles immunologiques, l'oncologie, les troubles du SNC et les vaccins. En 2016, Marc a fondé et est le directeur général de XMF consulting, une société de conseils stratégiques pour les entreprises biotechnologiques et biopharmaceutiques. Précédemment directeur général de Delphi Genetics (CDMO) et directeur général par intérim d'etherna Immunotherapies (société de biotechnologie à ARNm). Il est actuellement directeur général de Bioxodes, une société de biotechnologie en phase clinique 2a (prévention de la thrombose et de la neuro-inflammation chez les patients victimes d'un AVC hémorragique), président du conseil d'administration d'InvestSud Tech (groupe InvestSud) et membre du conseil d'administration de HealthTech for Care (HT4C).

Marc est co-directeur académique du master avancé en biotechnologies et technologies médicales à la Solvay Brussels School of Economics & Management.

Brigitte Dréno, MD, Administratrice indépendante

Le Professeur Brigitte Dréno est Chef du service de Dermatologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, un service qui développe une importante expertise de recherche et des traitements innovants en cancérologie cutanée. Brigitte Dréno y dirige par ailleurs une Unité de Biothérapie et une Unité de Thérapie Génique et Cellulaire et dans ce cadre, suit de près toutes les innovations en immuno-oncologie. Elle est Vice-doyen de la Faculté de médecine. Elle soutient

l'implantation originale de la R&D d'OSE Immunotherapeutics sur le campus de Nantes, en étroite collaboration avec le monde académique.

Martine George, MD, M.Sc., Administratrice indépendante

Martine possède une riche expertise internationale pharmaceutique et académique, principalement aux États-Unis. Elle est une dirigeante reconnue de grandes équipes de développement pour des organisations pharmaceutiques mondiales Fortune 500 et de petites sociétés de biotechnologie. Elle a été directrice principale et consultante exécutive principale chez Life Sciences in Global Development Associates, Inc., Skillman, NJ, et a contribué de manière clé aux stratégies menant à de multiples approbations réglementaires ou licences/acquisitions de médicaments et à des fusions et acquisitions importantes. Elle a été vice-présidente des affaires médicales mondiales, oncologie, chez Pfizer Inc., New York, NY, dirigeant au niveau mondial la stratégie médicale, les affaires médicales mondiales et les activités de remboursement des médicaments oncologiques. Auparavant senior vice-présidente et principal du développement de médicaments et directeur médical chez GPC Biotech Inc., Princeton ; Senior Vice-présidente et principal, responsable de l'oncologie chez Johnson & Johnson, Raritan, NJ ; Vice-présidente des affaires médicales chez Rhône-Poulenc Rorer (Sanofi-Aventis), Collegeville, Pennsylvanie. Elle a débuté sa carrière chez Sandoz Pharmaceuticals Corporation (Novartis), East Hanover, NJ, et auparavant chez American Cyanamide Pearl River, NY. Elle possède une solide expertise en recherche clinique, en affaires médicales et en affaires réglementaires, spécialisée en oncologie et dans d'autres domaines thérapeutiques. Ses larges expériences en matière de conseils d'administration ont également été acquises dans de grandes et petites entreprises ; en public et en privé (c'est-à-dire Phaxiam/ Erytech/ GammaMabs/ Cytomics, Inc/ Organisations à but non lucratif Breast Cancer Research Foundation, New York, NY/Ressource Center for Women & Their Families, Hillsborough, NJ).

Eric Leire, MD, Administrateur indépendant

Eric Leire est Président et Directeur général de Genflow Biosciences Ltd (LES : GENF, thérapie génique / Domaine de la sénescence); antérieurement Président et Directeur général Enochian Biosciences (Nasdaq ENOB, Thérapie génique et cellulaire/ Domaine du HIV et du cancer anciennement DanDrit aux États-Unis (listée sur OTCQB et au Danemark). Précédemment il a été Directeur marketing, dans l'industrie pharmaceutique aux USA et en Europe (Pfizer ; Schering Plough ; Boots Pharma). Son expérience directe dans des fonds de venture capital dans le domaine de la santé au sein de Medwell Capital (Canada) et de Biofund Venture (Danemark) lui a permis également de développer des sociétés de biotech financées par les fonds.

Eric est médecin (Université de Grenoble) ; DESS en droit de la santé (Université de Sceaux) il a passé 3 ans de recherche au Harvard AIDS Institute. Il a également un MBA au sein du groupe HEC (ISA) et au sein de Kellogg Graduate school of Management (Chicago). Il est citoyen américain et français.

Cécile Nguyen-Cluzel, Administratrice indépendante

Cécile a une large expérience de l'ingénierie financière et du capital investissement en santé. Après près de 30 ans d'investissement dans des fonds d'investissement 'small cap' français, (Initiative & Finance, MBO +), Cécile a rejoint en janvier 2024 le fonds paneuropéen Apposite Capital basé à Londres comme senior advisor en santé pour la France et l'Europe. Au cours de sa carrière, elle a acquis une expertise spécifique en 'growth' et rachat d'entreprises de type 'buyout' (investissements entre 10 et 40 M€) dans des domaines variés en santé (hors biotech) comme le diagnostic (spin

off de Cerba en 1998), les services de soins de santé (orthoprothésistes, médecine nucléaire), les CROs, la 'digital health'. Cécile a régulièrement occupé des mandats dans les comités stratégiques de ses participations. À date, elle est administratrice indépendante d'une société dans le domaine de la formation digitale. Cécile est titulaire d'un Master 2 'Ingénierie financière' Dauphine et de la certification 'Leading the digital transformation in healthcare' dispensée par Harvard medical school.

Adresse des administrateurs

- Didier Hoch – 1508 route de Bellegarde – La Sauzée – 42210 Saint Cyr Les Vignes
- Maryvonne Hiance – 35 rue Edison – 44000 Nantes
- Nicolas Poirier – 4, impasse de la Rochère - 44119 Grandchamps des Fontaines
- Anne-Laure Autret-Cornet - 5 rue Henri de Toulouse Lautrec - 44400 Rezé
- Marc Dechamps – 68, avenue Louis David – 1410 Waterloo (Belgique)
- Brigitte Dréno – 10, rue Voltaire – 44000 Nantes
- Martine George – 24 Murray Place – NJ 08540 Princeton (États-Unis)
- Markus Goebel – Wani 12A – 8840 (Suisse)
- Eric Leire - 10 Dreve des Libellules 1170 Watermael Boitsfort (Belgique)
- Cécile Nguyen-Cluzel – 12, rue Oswaldo Cruz – 75016 Paris

CAPITAL ET DROITS DE VOTE DETENUS PAR LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Après exercice potentiel de tous les instruments donnant accès au capital, la détention d'actions de la Société par les administrateurs au 15 avril 2025 serait la suivante :

- Didier Hoch détiendrait 30.965 actions représentant 0,14 % du capital et 0,12 % des droits de vote ;
- Nicolas Poirier détiendrait 999.931 actions représentant 4,47 % du capital et 4,84 % des droits de vote.
- Maryvonne Hiance détiendrait 384.084 actions représentant 1,72 % du capital et 2,66 % des droits de vote ;
- Anne-Laure Autret-Cornet détiendrait 80.377 actions représentant 0,36 % du capital et 0,44 % des droits de vote ;
- Brigitte Dréno détiendrait 60.000 actions représentant 0,27 % du capital et 0,22% des droits de vote ;
- Eric Leire détiendrait 20.000 actions représentant 0,09 % du capital et 0,07% des droits de vote ;
- Marc Deschamps détiendrait 10.000 actions représentant 0,04 % du capital et 0,04 % des droits de vote ;
- Martine George détiendrait 10.000 actions représentant 0,04 % du capital et 0,04 % des droits de vote ;
- Markus Goebel détiendrait 10.000 actions représentant 0,04 % du capital et 0,04 % des droits de vote ;
- Cécile Nguyen-Cluzel détiendrait 10.000 actions représentant 0,04 % du capital et 0,04 % des droits de vote ;

LISTE DES MANDATS ET FONCTIONS EXERCES PAR LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DANS TOUTES SOCIÉTÉS AU COURS DES 5 DERNIÈRES ANNÉES

Prénom – Nom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats actuellement Exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date du présent Document d'Enregistrement Universel
Didier Hoch	- Président du Conseil d'administration Phaxiam Therapeutics - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics - Administrateur de Filag Medical Schweiz AG	- Président du Conseil d'administration Pherecydes Pharma (juin 2023) - Directeur général Pherecydes Pharma (2022)
Maryvonne Hiance	- Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administratrice de Pherecydes Pharma - Présidente du Comité départemental de l'association Valentin Haüy	- Présidente et Vice-Présidente de France Biotech
Nicolas Poirier	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MABSillico	- Néant
Anne-Laure Autret-Cornet	- Néant	- Néant
Marc Dechamps	- Directeur général de Bioxodes SA - Président de Investsud Tech & Investsud Innovation - Administrateur académique de Solvay Brussels School EM - Administrateur de HealthTech for care - Administrateur de BioGenCell Europe - Membre du Comité stratégique de CER Groupe	- Président du Conseil de CEBR - Directeur International Affairs BioWin - Administrateur conseiller de eu.reca
Brigitte Dréno	- Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology, Almirall	- Vice-présidente déléguée à la Culture Scientifique et Technique à l'Université de Nantes - Coordinatrice RHU SUccESS - Rédactrice en chef du Quarterly de la Presse Médicale - Membre de l'Académie Nationale de Médecine - PH 50% au Centre Hospitalier de Nantes
Martine George	- Administrateur indépendant de Pegascy	- Administrateur indépendant de Phaxiam Therapeutics - Administrateur indépendant de Erytech
Markus Goebel	- Administrateur de Hemotune AG - Expert chez Innosuisse	- Administrateur de HAYA

	- Fondateur, Directeur général et Administrateur de M&G Advisors GmbH	
Eric Leire	- Président Directeur général de Genflow Biosciences Ltd - Administrateur de InhaTarget Therapeutics - Administrateur de Immunetep - Administrateur de Phaxiam - Administrateur de BSIM Therapeutics	- Néant
Cécile Nguyen Cluzel	- Conseillère Senior de Apposite Capital Ltd - Administrateur de Antromax SAS - Membre du Comité stratégique de NA3D SAS	- Membre du Comité exécutif de MBO+

12.1.2 COMPOSITION DE L'ÉQUIPE DIRIGEANTE OPÉRATIONNELLE

COMPOSITION DE LA DIRECTION

Didier Hoch assure les fonctions de Président du Conseil d'administration.

Nicolas Poirier assure les fonctions de Directeur général depuis le 7 octobre 2022 et de Directeur scientifique.

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS RELATIFS AUX MEMBRES DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

Il est renvoyé au paragraphe 12.1.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Nicolas Poirier (PhD), Directeur général et Directeur scientifique (cf. p. 157 « Renseignements personnels liés aux membres du Conseil d'administration »).

Nicolas Poirier est assisté par une équipe de Direction opérationnelle comprenant :

Anne-Laure Autret-Cornet, Directrice Administrative et Financière

Anne-Laure est diplômée de l'ESSCA School of Management, avec une spécialisation Audit-Finance, et a reçu en 2020 la certification du programme « Corporate Finance » de HEC Paris. Elle bénéficie d'une expérience de l'audit et de la finance acquise au sein du cabinet d'audit et de conseil Deloitte pendant près de 7 ans avant de rejoindre la Société Effimune en octobre 2013 en tant que Responsable Administratif et Financier. Depuis mai 2016, Anne-Laure est Directrice Administrative et Financière d'OSE Immunotherapeutics. Anne-Laure Autret-Cornet a été élue administratrice représentante des salariés actionnaires lors de l'Assemblée générale du 22 juin 2023.

Silvia Comis (MD), Chief Clinical and Medical Research Officer

Silvia bénéficie d'une expérience internationale de 30 ans et d'un leadership dans l'industrie pharmaceutique, assortie d'une forte expertise dans la recherche clinique et le développement de médicaments ainsi que dans les affaires médicales, avec des résultats concrets en oncologie, hématologie et immuno-oncologie. Silvia était récemment *Senior Medical Director* chez IQVIA et *European Head of Early Products, Medical Affairs* en oncologie chez Novartis, où elle était impliquée dans tous les programmes d'innovation clinique en immuno-oncologie. Silvia est pharmacologue certifiée et endocrinologue

Jean-Jacques Mention (PhD en Immunologie), Chief Business Officer

Jean-Jacques Mention bénéficie de plus de 12 ans d'expérience dans la recherche en immunologie et en virologie menée à l'INSERM Paris, au 'King's College' à Londres et à l'Institut Pasteur Paris, et d'une expérience de professeur de biochimie et enzymologie à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. Après sa carrière de chercheur, Jean-Jacques Mention a démarré sa carrière en Business Développement (BD) en 2015 chez AXENIS (start-up et spin-off de l'Institut Pasteur) en tant que Directeur du BD. Il a notamment travaillé sur un modèle de souris humanisé pour la recherche fondamentale, clinique, thérapeutique et pharmaceutique et dont il est co-inventeur.

En 2019, il a été nommé Directeur du BD et du conseil de GenOway avant de rejoindre OSE Immunotherapeutics en tant que Directeur du Business Développement puis Chief Business Officer.

Jean-Jacques A.P. Mention est titulaire d'un PhD en Immunologie (Hôpital Necker-Enfants Malades Faculté de Sciences).

Sonya Montgomery (ND), Chief Development Officer & Portfolio Strategy

Sonya a démarré sa carrière au Canada, puis a occupé différents postes de leadership à l'international dont 'Director and Clinical Lead' chez Pfizer (Connecticut et Cambridge, États-Unis), 'Executive Director Clinical Development' chez Relysa (Californie), 'Vice President Clinical Development' chez ProQR (Pays-Bas), 'Vice President and Head of Clinical Development' chez Gyroscope Therapeutics (Londres) et plus récemment, 'Chief Medical Officer' chez Evox Therapeutics (Oxford). Elle a également été conseillère en stratégie de développement pour des sociétés de biotechnologie en phase de démarrage et a soutenu leur stratégie de financement.

L'expertise de Sonya s'étend de la définition à l'exécution de stratégies de développement dans différentes aires et modalités thérapeutiques. Elle excelle dans la conception de plans de développement innovants et efficaces pour des produits biologiques, des thérapies avancées ou des petites molécules. Elle a conclu avec succès des partenariats sur divers actifs cliniques avec des sociétés pharmaceutiques, a assuré le financement de produits et conduit des programmes depuis la phase de découverte jusqu'à leur enregistrement en Europe et aux États-Unis.

Aurore Morello, Directrice de la Recherche et des Programmes de R&D

Aurore a rejoint la Société en 2016, après avoir travaillé au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York dans le domaine des thérapies cellulaires CAR-T modifiées. Précédemment, Aurore était en charge de la conception et de l'amélioration de nouvelles immunothérapies ciblées capables d'induire spécifiquement l'apoptose des cellules cancéreuses au sein du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique).

Aurore est titulaire d'une licence en biologie cellulaire et génétique et d'un master en biologie moléculaire, avec une spécialisation en immunologie et communication cellulaire, obtenus à l'Université de Rennes. Elle a obtenu son doctorat en immunologie et en cancérologie à l'Université de Bordeaux.

Fiona Olivier, Chief Corporate Affairs & Investor Relations Officer

Fiona rejoint OSE Immunotherapeutics après avoir travaillé chez Sanofi, où elle occupait le poste de *Global Head of Corporate Affairs* pour la division Médecine générale depuis 2021. Elle a conduit les activités d'affaires corporate dans le cadre de l'acquisition et de l'intégration de deux sociétés de biotechnologie spécialisées en immunologie et a mené les travaux pour préparer le marché aux lancements mondiaux de produits. Fiona a 30 ans d'expérience internationale dans les domaines de la communication, des affaires publiques et de l'engagement des patients au sein d'entreprises internationales leaders telles qu'AbbVie, Abbott et GSK. De plus, elle a travaillé comme consultante chez Ketchum, une entreprise mondiale de communication (société Omnicom) au service de clients dans de multiples secteurs et zones géographiques. La carrière de Fiona l'a menée de l'Irlande à la Pologne et au Royaume-Uni avant son arrivée en France en 1997. Elle est titulaire d'une licence en communication de la *Dublin City University* et d'un master en affaires publiques et politiques publiques de Sciences Po Paris.

Des directions opérationnelles spécifiques sont en place pour les activités médicales, translationnelles, médico-marketing, programmes pharmaceutiques et juridiques.

Déclarations relatives aux membres de la Direction et aux administrateurs

À la connaissance du Conseil d'administration, au cours des cinq dernières années, aucun des membres du Conseil d'administration, ni le Directeur général de la Société :

- N'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude ;
- N'a été associé à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire en tant que dirigeant ou mandataire social
- N'a été déchu par un tribunal en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- N'a fait l'objet d'une mise en cause et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

12.1.3 CONFLITS D'INTÉRÊT POTENTIELS AU NIVEAU DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, du Directeur général et des membres du Conseil d'administration, et les intérêts privés et/ou devoirs de ces personnes. En cas de besoin, l'article 19 du règlement intérieur du Conseil d'administration régit les conflits d'intérêts de tout administrateur. Il n'existe pas d'arrangement ou accord conclu avec un actionnaire, client, fournisseur ou autre en vertu duquel l'une des personnes susvisées a été sélectionnée.

Il n'existe pas de lien familial entre les personnes susvisées.

Aucune restriction autre que légale, statutaire ou prévue dans le règlement intérieur, n'est acceptée par l'une des personnes susvisées concernant la cession de sa participation dans le capital de la Société.

13 REMUNERATION ET AVANTAGES

13.1 Rémunération brute globale des membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise et aux recommandations complémentaires en matière de communication sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de Sociétés cotées formulées par Middlednext. Le Code Middlednext auquel la Société se réfère est consultable à l'adresse https://www.middlednext.com/IMG/pdf/c17_-_cahier_14_middlednext_code_de_gouvernance_2021-2.pdf. Les tableaux de synthèse pertinents issus de l'Annexe 2 de la position-recommandation AMF DOC-2021-02 sont présentés ci-dessous.

Au titre de l'exercice 2024, les mandataires sociaux dirigeants étaient Dominique Costantini (jusqu'au 19 juin 2024), Didier Hoch (à partir du 19 juin 2024) et Nicolas Poirier. La rémunération versée aux mandataires sociaux dirigeants au cours de l'année 2024 a été au titre de leurs contrats de travail respectifs pour Dominique Costantini et Nicolas Poirier, et au titre de sa rémunération d'activité pour Didier Hoch.

Dominique Costantini bénéficiait d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement. Elle bénéficie d'une rémunération annuelle de 302.500 euros annuel brut, assortie d'une rémunération variable pouvant atteindre jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Au titre de l'exercice 2024, elle a perçu une rémunération de 600.077 euros au titre de son contrat de travail, du rattrapage de salaires au titre de l'exercice 2023 suite au retour à une situation financière sécurisée pour la société et des jetons de présence. Elle a cessé son mandat social au 19 juin 2024 et a fait valoir ses droits à la retraite au 1^{er} octobre 2024.

Nicolas Poirier, Directeur général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} octobre 2009 en tant que Chercheur, et a été nommé Directeur Scientifique depuis le 31 mai 2016. Ainsi, en sa qualité de Directeur Scientifique, il perçoit une rémunération de 300.000 euros bruts, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022), puis de 400.000 euros bruts à partir du 4 décembre 2024). Compte tenu des difficultés rencontrées par la société en 2023, Nicolas Poirier a fait le choix de diminuer de 17% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec AbbVie. Compte tenu de la signature dudit accord, les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-avril 2024 » et le retour à un paiement mensuel habituel à partir de début mai 2024. Au titre de l'exercice 2024, il a perçu une rémunération de 682.260 euros au titre de son contrat de travail, du rattrapage de salaires au titre de l'exercice 2023 suite au retour à une situation financière sécurisée pour la société.

Didier Hoch, administrateur, a été nommé Président du Conseil d'administration le 19 juin 2024 par le Conseil d'administration, qui lui a également alloué une rémunération de 100.000 euros par an. Au titre de l'exercice 2024, il a perçu une rémunération de 77 203 euros au titre de sa rémunération d'activité (présidence et mandat d'administrateur).

Un rapport exposant les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des membres du Conseil d'administration et de la Direction générale pour l'exercice 2024 est présenté en Annexe C du présent Document d'Enregistrement Universel. Ce rapport sera soumis à l'approbation de l'Assemblée générale annuelle du 25 juin 2025. Le lecteur est invité à s'y référer.

TABEAU 1 : TABLEAU DE SYNTHÈSE DES REMUNÉRATIONS ET DES BSA ATTRIBUÉES À CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

	Exercice 2023	Exercice 2024 (jusqu'au 19 juin)
Dominique Costantini Présidente du Conseil d'administration		
Rémunérations brutes au titre de l'exercice (tableau 2)	225 149 € Bruts Salaires	259 704 € Bruts Salaires
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	331 655 €
Valorisation des BSA* et BSPCE attribués au cours de l'exercice (tableau 4)	18 450 €	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A	N/A
TOTAL	243 599 €	591 359 €

	Exercice 2024 (à partir du 19 juin)
Didier Hoch Président du Conseil d'administration	
Rémunérations brutes au titre de l'exercice (tableau 2)	77 203 € Bruts Salaires
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A
Valorisation des BSA* et BSPCE attribués au cours de l'exercice (tableau 4)	23 500 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A
TOTAL	100 703 €

	Exercice 2023	Exercice 2024
Nicolas Poirier– Directeur général		
Rémunérations versées s au titre de l'exercice (tableau 2)	326 601 € Bruts Salaires	364 509 € Bruts Salaires
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	337 217 €
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice (tableau 4)	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	42 040 €	1 145 000 €
TOTAL	440 100 €	1 846 726 €

TABLEAU 2 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉMUNÉRATIONS DE CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Dirigeant Mandataire	Rémunération pour l'exercice 2023 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2024 (en euros)	
Dominique Costantini	225 149 € Bruts		600 077 € Bruts	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	302 500	176 458 ⁽⁷⁾	142 007	162 197 ⁽⁷⁾
Rémunération variable annuelle	73 734	30 880	52 937	52 937
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	278 717	278 717
Rémunération de l'activité des membres du Conseil d'administration	17 811	17 811	8 718	8 718
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	394 045	225 149	600 077	600 077

⁷ Compte tenu des difficultés financières rencontrées par la société en 2023, Dominique Costantini avait fait le choix de diminuer de 50% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec AbbVie. Les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-février 2024 ».

Dirigeant Mandataire	Rémunération pour l'exercice 2024 (en euros)	
Didier Hoch	77 203 € Bruts	
	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	58 333	58 333
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A
Rémunération brevet	N/A	N/A
Rémunération de l'activité des membres du Conseil d'administration	18 869	18 869
Avantages en nature	0	0
TOTAL	77 203	77 203

Dirigeant Mandataire	Rémunération pour l'exercice 2023 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2024 (en euros)	
Nicolas Poirier	398 060 € Bruts		701 726 € Bruts	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	300 000	258 333 ⁽⁸⁾	400 000	345 067 ⁽⁸⁾
Rémunération variable annuelle	75 000	45 208	52 500	52 500
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération brevet	6 000	6 000	6 000	6 000
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	278 717	278 717
Rémunération de l'activité des membres du Conseil d'administration	17 060	17 060	19 466	19 466
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	398 060	326 601	756 683	701 726

⁸ Compte tenu des difficultés financières rencontrées par la société en 2023, Dominique Costantini avait fait le choix de diminuer de 50% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec AbbVie. Les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-février 2024 ».

TABEAU 3 : TABLEAU SUR LES RÉMUNÉRATIONS BRUTES PERÇUES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX NON-DIRIGEANTS AU TITRE DU MANDAT DE « MEMBRE DU CONSEIL » (ET AUTRES REMUNERATIONS)

Nom du mandataire social non dirigeant	Montants attribués au cours de l'exercice 2024	Montants versés au cours de l'exercice 2024	Montants attribués au cours de l'exercice 2023	Montants versés au cours de l'exercice 2023
Maryvonne Hiance				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	30 000 €	25 714 €	25 714 €	25 714 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Anne-Laure Autret-Cornet				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	21 342 €	21 342 €		
Autres rémunérations				
Brigitte Dréno				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	17 143 €	12 857 €	21 429 €	21 429 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Eric Leire				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	30 000 €	25 714 €	15 000 €	15 000 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Marc Dechamps				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	17 143 €	12 857 €		
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE		
Martine George				
Rémunération au titre du mandat de	14 118 €	3 529 €		

« membre du Conseil »				
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE		
Markus Goebel				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	14 118 €	10 588 €		
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE		
Cécile Nguyen Cluzel				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	17 143 €	12 857 €		
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE		
Alexandre Lebeau				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	3 529 €	3 529 €	17 647 €	17 647 €
Autres rémunérations				
Elsy Boglioli				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	4 286 €	4 286 €	25 714 €	25 714 €
Autres rémunérations			10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
TOTAL	168 821 € 70.000 BSPCE	133 275 € 80.000 BSPCE	105 504 € 40.000 BSPCE	105 504 € 40.000 BSPCE

TABLEAU 4 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS ATTRIBUEES À CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL PAR LA SOCIÉTÉ OU TOUTE SOCIÉTÉS DE SON GROUPE DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2024 ET 2023

Nom du dirigeant mandataire social	Date du plan	N° du plan	Valorisation des BSA et BSPCE selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de BSA et BSPCE attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Dominique Costantini	22/06/2023	BSPCE 2023	18 450 €	10 000 BSPCE	3,57 €	22/06/2028
Didier Hoch	19/06/2024	BSPCE 2024	23 500 €	10 000 BSPCE	7,56 €	19/06/2029
TOTAL			41 950 €	20 000 BSPCE		

TABEAU 5 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS LEVÉES PAR CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2024 ET 2023

Nom du dirigeant mandataire social	Date du plan	N° du plan	Nombre de BSA et BSPCE levés durant l'exercice	Prix d'exercice
Dominique Costantini	22/06/2023	BSPCE 2023	10 000 BSPCE	3,57 €
Didier Hoch	26/06/2019	BSPCE 2019	10 000 BSPCE	3,58 €
Maryvonne Hiance	19/06/2024	BSPCE 2023	10 000 BSPCE	3,57 €
TOTAL			30 000 BSPCE	

TABEAU 6 : ACTIONS ATTRIBUÉES GRATUITEMENT À CHAQUE MANDATAIRE SOCIAL DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2024 ET 2023

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant les exercices 2024	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Nicolas Poirier	22/01/2024	217.678 actions gratuites	776 465 €	22/01/2024	22/01/2025	Présence et basé sur les performances passées
	19/06/2024	75.000 actions gratuites	243 216 €	19/06/2024	19/06/2025	
	04/12/2024	228.319 actions gratuites	125 319 €	04/12/2024	04/12/2025	
Didier Hoch	04/12/2024	10.000 actions gratuites	5 489 €	04/12/2024	04/12/2025	Néant
TOTAL		530 997 actions	1 150 489 €			

TABEAU 7 : ACTIONS ATTRIBUÉES GRATUITEMENT DEVENUES DISPONIBLES POUR CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL EXECUTIF DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2024 ET 2023

Nom du mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition
Nicolas Poirier	28/03/2023	150 000	Présence et basé sur les performances passées
	22/01/2024	116.676 actions gratuites (sur conversion de 1.852 actions de préférence)	

TABLEAU 8 : HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS ATTRIBUÉES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel :

	BSPCE 2024	BSPCE 2023	BSPCE 2022	BSPCE 2021	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017
Date d'assemblée Générale ou CA ayant attribué le plan	Assemblée générale extraordinaire du 19/06/2024 Conseil d'administration du 19/06/2024	Assemblée générale extraordinaire du 22/06/2023 Conseil d'administration du 22/06/2023	Assemblée générale extraordinaire du 23/06/2022 Conseil d'administration du 23/06/2022	Assemblée générale extraordinaire du 29/05/2020 Conseil d'administration du 24/06/21	Assemblée générale extraordinaire du 26/06/2019 Conseil d'administration du 17/06/20	Assemblée générale extraordinaire du 13/06/2018 Conseil d'administration du 26/06/19	Assemblée générale extraordinaire du 14/06/2017 Conseil d'administration du 13/06/18	Assemblée générale extraordinaire du 14/06/2017 Conseil d'administration du 13/06/18	Assemblée générale extraordinaire du 31/05/2016
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	400 000 instruments
Nombre d'instruments émis	80 000	80 000	80 000	80 000	70 000	60 000*	25 900	42 850	52 000
<i>Dominique Costantini</i>		10 000	10 000	10 000	10 000		25 900		
<i>Gérard Tobelem</i>		10 000	10 000	10 000	10 000	10 000		42 850	
<i>Maryvonne Hiance</i>	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000				
<i>Didier Hoch</i>	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000			
<i>Sophie Brouard</i>				10 000	10 000	10 000			
<i>Brigitte Dréno</i>	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000			
<i>Elsy Boglioli</i>		10 000	10 000	10 000					
<i>Nicolas Poirier</i>									
<i>Alexandre Lebeau</i>		10 000	10 000						
<i>Eric Leire</i>	10 000	10 000							
<i>Anne-Laure Autret-Cornet</i>									
<i>Markus Goebel</i>	10 000								
<i>Cecile Nguyen-Cluzel</i>	10 000								
<i>Martine George</i>	10 000								
<i>Marc Dechamps</i>	10 000								
Point de départ d'exercice des bons	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution
Date d'expiration	19/06/2029	22/06/2028	23/06/27	24/06/2026	17/06/2025	26/06/2024	13/06/2023	13/06/2023	17/07/2021
Prix de souscription ou d'achat du bon	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0,70 €	0,60 €
Nombre d'instruments souscrits	0	0	0	0	0	0	0	0	42 000
Modalités d'exercice du Bon	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	7,56 €	3,57 €	6,63 €	11,05 €	6,14 €	3,58 €	4,17 €	4,17 €	4,65 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document d'Enregistrement Universel	0	40.000	0	0	20.000	30.000	0	0	42 000
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	0	0	0	0	0	0	10 000
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document d'Enregistrement Universel	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABEAU 9 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS CONSENTIES AUX 10 PREMIERS SALARIÉS NON-MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVÉES PAR CES DERNIERS

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Options consenties durant l'exercice par l'émetteur et toute Société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute Société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale) :	Options détenues sur l'émetteur et les Sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces Sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré
Plan de 41 155 AGA 2017		N/A	40.151 acquises au 18/07/2018	N/A
Plan de 150 000 AGA 2018-2		N/A	141.800 acquises au 26/03/2020	N/A
Plan de 150 000 AGA 2019		N/A	145.300 acquises le 27/06/2020	N/A
Plan de 250 000 AGA 2020		N/A	231.000 AGA acquises le 18/12/2021	N/A
Plan de 228 700 AGA 2022		N/A	223.700 AGA acquises le 28/03/2023	N/A
Plan de 29.400 AGA 2024		N/A	29.400 AGA attribuées le 16/04/2024	N/A
Plan de 20.600 AGA 2024		N/A	20.600 AGA attribuées le 19/06/2024	N/A
Plan de 250.000 AGA 2024		N/A	226.700 AGA attribuées le 27/01/2025	N/A
TOTAL			1.058.651 AGA attribuées ou acquises	

TABEAU N° 10 : HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel :

- 98.000 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 31 mai 2016 ;
- 13.851 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 8 septembre 2016 ;
- 150.000 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 13 décembre 2016 ;
- 25.040 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 28 mars 2017 ;
- 41.155 actions gratuites réalisée par le Directeur Général le 18 juillet 2017 sur délégation du Conseil d'Administration du 14 juin 2017 ;
- 150.000 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 13 juin 2018 à Alexis Peyroles ;
- 38.712 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 5 décembre 2018 à Alexis Peyroles et Nicolas Poirier ;
- 22.625 actions gratuites réalisée par le Directeur général le 18 décembre 2020 (décidée par le Conseil d'administration du 10 décembre 2019 à Alexis Peyroles au titre de sa rémunération variable) ;
- 141.800 actions gratuites réalisée par le Directeur Général le 12 mars 2020 sur délégation du Conseil d'Administration du 5 décembre 2018 (correspondant aux 149.200 actions gratuites décidée par le Directeur général le 12 mars 2019 affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société) ;
- 150.000 actions gratuites réalisées par le Conseil d'administration du 17 juin 2021 à Alexis Peyroles (correspondant aux 150.000 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration le 17 juin 2020) ;
- 100.000 actions gratuites réalisées par le Conseil d'administration du 17 juin 2021 à Nicolas Poirier (correspondant aux 100.000 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration le 17 juin 2020) ;
- 150.000 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 27 juin 2020 sur délégation du Conseil d'Administration du 17 juin 2020 (correspondant aux 150.000 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration le 26 juin 2019 au profit d'Alexis Peyroles) ;
- 145.300 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 27 juin 2020 sur délégation du Conseil d'Administration du 26 juin 2019 (correspondant aux 148.400 actions gratuites décidée par le Directeur général le 26 juin 2019 affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société) ;
- 231.000 actions gratuites réalisées par le Directeur général le 18 décembre 2021 sur délégation du Conseil d'administration du 17 juin 2020 au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société (sur l'enveloppe de 244.500 AGA) ;
- 11.363 actions gratuites réalisées par le Directeur général le 18 décembre 2021 (décidée par le Conseil d'administration du 8 décembre 2020 à Alexis Peyroles au titre de sa rémunération variable) ;
- 223.700 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 28 mars 2023 (correspondant aux 228.700 actions gratuites décidée par le Directeur général le 28 mars 2022 sur délégation du Conseil d'administration du 7 décembre 2021 au profit des salariés non-mandataires sociaux) ;
- 150.000 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 28 mars 2023 (correspondant aux 150.000 actions gratuites décidée par le Directeur général le 28 mars 2022 sur délégation du Conseil d'administration du 7 décembre 2021 au profit de Nicolas Poirier) ;
- 116.676 actions gratuites réalisées par le Conseil d'administration le 22 janvier 2024 (correspondant à la conversion de 1.852 actions de performance converties attribuées par le Conseil d'Administration du 6 décembre 2022 au profit de Nicolas Poirier) ;
- 11.107 actions gratuites réalisées par le Conseil d'administration le 15 avril 2025 (correspondant aux 11.107 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 au profit de Nicolas Poirier) ;

- 153.700 actions gratuites réalisées par le Conseil d'administration le 15 avril 2025 (correspondant aux 161.800 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 ; validée par le Directeur Général le 23 janvier 2024 au profit des salariés non-mandataires sociaux) ;
- 217.678 actions gratuites réalisées par le Conseil d'administration le 15 avril 2025 (correspondant aux 217.678 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 au profit de Nicolas Poirier) ;
- 29.400 actions gratuites au profit de JJ Mention décidé par le Conseil d'administration du 16 avril 2024 ;
- Attribution de 20.600 actions gratuites au profit de JJ Mention décidé par le Conseil d'administration du 19 juin 2024 ;
- Attribution de 75.000 actions gratuites au profit de Nicolas Poirier décidé par le Conseil d'administration du 19 juin 2024 ;
- Attribution de 8.349 actions gratuites au profit de Nicolas Poirier décidé par le Conseil d'administration du 4 décembre 2024 ;
- Attribution de 10.000 actions gratuites à Didier Hoch décidée par le Conseil d'administration du 4 décembre 2024 ;
- Attribution de 228.319 actions gratuites à Nicolas Poirier décidée par le Conseil d'administration du 4 décembre 2024 ;
- Attribution de 226.700 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 27 janvier 2025 (correspondant aux 250.000 actions gratuites décidée par le Directeur Général le 27 janvier 2025 sur délégation du Conseil d'administration du 4 décembre 2024 au profit des salariés non-mandataires sociaux).

TABLEAU 11 : PRÉCISIONS QUANT AUX CONDITIONS DE RÉMUNÉRATION ET AUTRES AVANTAGES CONSENTIS AUX MANDATAIRES SOCIAUX DIRIGEANTS

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Dominique Costantini <i>Présidente du Conseil (jusqu'au 19 juin 2024)</i> <i>Administratrice</i> <i>Début mandat : 27 avril 2012</i>	X			X		X		X

<i>Echéance du mandat : AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2023</i>								
Didier Hoch <i>Président du Conseil d'administration (depuis le 19 juin 2024)</i> <i>Administrateur depuis le 31/05/2016</i> <i>Echéance du mandat : AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2024</i>		X		X		X		X
Nicolas Poirier <i>Directeur Général</i> <i>Administrateur</i> <i>Début mandat : 7 octobre 2022</i> <i>Echéance du mandat : AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2024</i>	X			X		X		X

13.2 Sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

Les BSA et BSPCE octroyés aux mandataires sociaux ou dirigeants mandataires sociaux font l'objet d'un recensement précis dans le chapitre 15.2 du présent Document d'Enregistrement Universel.

14 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 Fonctionnement et mandats des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, les mandats des administrateurs sont les suivants :

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la Société
Didier Hoch	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2024	Administrateur Président du Conseil d'administration
Maryvonne Hiance	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2024	Vice-Présidente du Conseil d'administration
Anne-Laure Autret-Cornet	22/06/2023	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2025	Administratrice représentant des salariés actionnaires
Marc Dechamps	19/06/2024	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2026	Administrateur
Brigitte Dréno	14/06/2017	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2025	Administratrice
Martine George	19/06/2024	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2026	Administratrice
Markus Goebel	19/06/2024	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2026	Administrateur
Eric Leire	22/06/2023	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2025	Administrateur
Cécile Nguyen Cluzel	19/06/2024	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2026	Administratrice
Nicolas Poirier	26/06/2019	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2025	Administrateur, Directeur général

Les règles de fonctionnement des organes d'administration sont fixées dans les statuts en vigueur.

14.1.1 LE CONSEIL D'ADMINISTRATION (ARTICLES 19 A 22 DES STATUTS)

ARTICLE 19 – CONSEIL D'ADMINISTRATION (EXTRAIT)

- (i) Sauf dérogations légales, la Société est administrée par un Conseil d'Administration de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus.
- (ii) En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés ou renouvelés par l'assemblée générale ordinaire. Toutefois, en cas de fusion, des nominations d'administrateurs peuvent être effectuées par l'assemblée générale extraordinaire statuant sur l'opération.
- (iii) Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.
- (iv) La durée des fonctions des administrateurs est de 3 ans et prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat de l'administrateur intéressé.

Les administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par l'assemblée générale ordinaire.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de 70 ans, sa nomination a pour effet de porter à plus d'un tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Si cette proportion est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice au cours duquel le dépassement aura lieu.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Les administrateurs personnes morales doivent, lors de leur nomination, désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités que s'il était administrateur en son nom propre, le tout sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Lorsque la personne morale administrateur met fin au mandat de son représentant permanent, elle doit notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, sa décision ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

- (v) En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires ainsi effectuées par le Conseil d'Administration sont soumises à ratification de la plus proche assemblée générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis restent cependant valables.

Lorsque le nombre d'administrateurs devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restant en fonction doivent convoquer immédiatement l'assemblée ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pour la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les administrateurs personnes physiques ne peuvent exercer simultanément dans plus de cinq conseils d'administration ou de surveillance de Sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat correspond à un emploi effectif. Il ne perd pas le bénéfice de ce contrat de travail. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

ARTICLE 20 – PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres personnes physiques un Président et détermine sa rémunération. Il fixe la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le Conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

Nul ne peut être nommé Président du Conseil d'administration s'il est âgé de plus de 70 ans. Lorsqu'en cours de fonction cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président dans les conditions prévues au sein du présent article.

Le Président représente le Conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable.

En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président.

ARTICLE 21 – RÉUNIONS ET DÉLIBÉRATIONS DU CONSEIL

RÉUNIONS DU CONSEIL

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation du Président. S'il ne s'est pas tenu depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil d'Administration peuvent, en indiquant précisément l'ordre du jour de la réunion, convoquer le Conseil.

Le Directeur Général, lorsqu'il n'exerce pas la présidence du Conseil d'Administration, ou les Directeurs Généraux Délégués peuvent demander au Président de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

La réunion a lieu au siège social ou en tout autre lieu.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le Président du Conseil d'Administration préside les séances. En cas d'empêchement du Président, le Conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le Conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du Conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'Administration, sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président.

QUORUM ET MAJORITÉ

Le Conseil d'Administration ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents, sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence et autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions du Conseil sont prises à la majorité des membres présents ou réputés présents.

La voix du Président de séance est prépondérante, en cas de partage.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du Conseil. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toute délibération du Conseil relative à l'arrêté des comptes annuels et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et du Directeur Général Délégué.

REPRÉSENTATION

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de Conseil.

Chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul administrateur au cours d'une même séance du Conseil.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

PROCÈS-VERBAUX DES DÉLIBÉRATIONS

Les délibérations du Conseil d'Administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires.

Les procès-verbaux sont signés par le Président de séance et par un administrateur.

Les copies ou extraits des procès-verbaux des délibérations du Conseil d'Administration sont valablement certifiées par le Président ou le Directeur Général.

CENSEURS

Au cours de la vie sociale, l'Assemblée Générale Ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois.

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeur prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en procédure collective pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'Administration.

Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au Conseil et demander à prendre connaissance, au siège de la Société des documents sociaux.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'Administration au même titre que les administrateurs.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au Conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du Conseil d'Administration au(x) censeur(s) ne peuvent en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le Conseil d'Administration.

ARTICLE 22 – POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

- (i) Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers sût que l'acte en cause dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne peut suffire à constituer cette preuve.

- (ii) Le Conseil d'Administration procède à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la Direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

- (iii) Le Conseil d'Administration peut donner à tout mandataire de son choix toute délégation de pouvoirs dans la limite des pouvoirs qu'il tient de la loi et des présents statuts.

Il peut décider de la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil ou son Président lui soumet.
- (iv) Le Conseil d'Administration n'a pas la qualité pour décider ou autoriser l'émission d'obligations, les présents statuts réservant ce pouvoir à l'assemblée générale.

14.1.2 LA DIRECTION GÉNÉRALE (ARTICLES 23 A 26 DES STATUTS)

ARTICLE 23 – MODALITÉS D'EXERCICE DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

La Direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'Administration et qui prend le titre de Directeur Général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le Conseil d'Administration. La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la Direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents et réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques de l'article 21 en cas de participation des administrateurs au Conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le choix du Conseil d'Administration est porté à la connaissance des actionnaires et des tiers dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

L'option retenue par le Conseil d'Administration ne peut être remise en cause que lors du renouvellement ou du remplacement du Président du Conseil d'Administration ou à l'expiration du mandat du Directeur Général.

Le changement de la modalité d'exercice de la Direction générale n'entraîne pas une modification des statuts.

ARTICLE 24 – DIRECTION GÉNÉRALE

En fonction de la modalité d'exercice retenue par le Conseil d'Administration, le Président ou le Directeur Général assure sous sa responsabilité la Direction générale de la Société.

Le Directeur Général est nommé par le Conseil d'Administration qui fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. La révocation du Directeur Général non-Président peut donner lieu à des dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

ARTICLE 25 – POUVOIRS DU DIRECTEUR GÉNÉRAL

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société.

Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social, et sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées générales et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers sût que l'acte en cause dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne peut suffire à constituer cette preuve.

ARTICLE 26 – DIRECTEURS GÉNÉRAUX DÉLÉGUÉS

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général avec le titre de Directeurs Généraux Délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le Directeur Général.

Le nombre maximum de Directeurs Généraux Délégués est fixé à cinq.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs accordés aux Directeurs Généraux Délégués et fixe leur rémunération.

A l'égard des tiers, le Directeur Général Délégué ou les Directeurs Généraux Délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

En cas de cessation des fonctions ou d'empêchement du Directeur Général, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'Administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination d'un nouveau Directeur Général.

Les Directeurs Généraux Délégués sont révocables, sur proposition du Directeur Général, à tout moment. La révocation des Directeurs Généraux Délégués peut donner lieu à des dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

14.2 Informations sur les contrats de services liant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale à la Société ou l'une de ses filiales

14.2.1 CONVENTIONS ENTRE LA SOCIÉTÉ, UN ADMINISTRATEUR, LE DIRECTEUR GÉNÉRAL OU UN DIRECTEUR GÉNÉRAL DÉLÉGUÉ

Dominique Costantini, administrateur jusqu'en juin 2024, a signé un contrat de travail en tant que Directrice du Développement en 2014. Sa rémunération annuelle brute est de 302.500 euros avec une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaire en fonction de l'atteinte des objectifs.

Nicolas Poirier, élu Directeur général le 7 octobre 2022 et administrateur le 22 juin 2023, est employé en tant que Directeur scientifique. La rémunération au titre de ce contrat de travail est de 300.000 euros annuels brut, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022) puis de 400.000 euros bruts (à partir du 4 décembre 2024). Le Conseil d'administration, suite aux recommandations

du Comité des rémunérations, a décidé de maintenir le contrat de travail de Nicolas Poirier comme Directeur scientifique durant toute la durée du mandat de Directeur général. Suite aux difficultés financières rencontrées par la Société en 2023, Dominique Costantini et Nicolas Poirier ont décidé volontairement de diminuer leur rémunération respective, avec une clause de retour à meilleure fortune. Compte tenu de la signature de l'accord AbbVie en mai 2024, les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-avril 2024 » et le retour à un paiement mensuel habituel à partir de début mai 2024.

14.3 Comités

En application des articles 6 et 7 du règlement intérieur, le Conseil a nommé, parmi ses membres, un Comité des rémunérations et des nominations et un Comité d'audit.

La composition de ces Comités est prévue pour une durée de 2 ans, et les membres des comités sont rémunérés 3.000 euros par an, et leur Président 5.000 euros par an.

Les frais d'hôtel et de transport engagés par chaque participant au Comité pour les réunions ayant lieu en dehors d'Europe seront pris en charge à hauteur de 3.000 euros par réunion, tandis que ceux engagés pour des réunions en Europe seront pris en charge à hauteur de 500 euros par réunion.

14.3.1 COMITÉ D'AUDIT

COMPOSITION

Le Comité d'audit est composé de Eric Leire (Président du Comité), nommé à l'occasion du Conseil d'administration du 19 juin 2024 pour une durée de deux ans, et de Cécile Nguyen-Cluzel, nommée à l'occasion de ce même Conseil d'Administration pour une durée de deux ans.

Eric Leire et Cécile Nguyen-Cluzel sont tous deux des membres indépendants.

FONCTIONNEMENT

MISSIONS

Le Comité d'audit est chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société et a notamment pour missions :

Contrôle interne

- S'assurer de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- Vérifier le bon fonctionnement avec le concours de la direction financière ;
- Examiner le programme des travaux des audits internes et externes ;
- S'assurer du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes.

Comptes sociaux et information financière

En ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société :

- Examiner les documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels ;
- Assurer le suivi du processus d'arrêté des comptes sociaux et consolidés/combinés et du processus d'élaboration de l'information financière ;
- Examiner les mesures de contrôle interne ;
- Examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan ;
- Valider la pertinence des choix et des méthodes comptables ;
- Contrôler la pertinence des informations financières publiées par la Société.

Gestion des risques

- Examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- Examiner l'état des contentieux importants ;
- Examiner des risques et engagements hors bilan ;
- Examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- Examiner les éventuelles conventions réglementées.

Commissaires aux comptes

- Piloter la sélection des Commissaires aux comptes, leur rémunération et s'assurer de leur indépendance ;
- Veiller à la bonne exécution de leur mission ;
- Assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, consolidés par les Commissaires aux comptes ;
- Fixer les règles de recours aux Commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution ;
- Donner un avis sur les propositions de nomination et sur l'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présenté à l'assemblée générale des actionnaires, sur le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

RÈGLEMENT INTÉRIEUR

Le fonctionnement du Comité d'audit est régi par l'article 7 du Règlement Intérieur du Conseil d'administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société

TRAVAUX EN 2024

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois en 2024, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2023 (25 mars 2024) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2024 (24 septembre 2024).

14.3.2 COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS ET DES NOMINATIONS

COMPOSITION

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de Maryvonne Hiance (nommée Présidente du Comité le 27 mars 2024) et de Martine George. Le mandat de Maryvonne Hiance a été renouvelé à l'occasion du Conseil d'Administration du 19 juin 2024 pour une durée de deux ans et Martine George a été nommée lors de ce même Conseil d'Administration.

Le membre indépendant est Martine George.

FONCTIONNEMENT

MISSIONS

Le Comité des rémunérations et des nominations émet toute recommandation au Conseil d'administration dans les domaines suivants :

- Conseil et assistance à propos de la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants mandataires sociaux, les attributions d'actions gratuites ou de performances, d'options de souscriptions ou d'achat d'actions ;
- La définition des modalités de fixation de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et en contrôler l'application ;
- La répartition des rémunérations de l'activité des administrateurs, le cas échéant, à allouer en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'Administration ;
- Toutes rémunérations exceptionnelles des administrateurs pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le Conseil ;
- Toutes modifications dans la composition du Conseil d'Administration ou de la Direction générale ;
- Prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil d'Administration ;
- Contrôle de la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- La veille au respect de l'éthique au sein de la Société et dans les rapports de celle-ci avec les tiers ;
- Débat à propos de la qualification d'Administrateur indépendant de chaque Administrateur lors de sa

nomination et chaque année avant la publication du Document d'Enregistrement Universel et présentation du compte rendu de ses avis au Conseil d'Administration.

Par ailleurs, la Direction générale lui propose les différents projets de plans d'attribution d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'actions, de bons de créateurs d'entreprises ou d'actions gratuites.

RÈGLEMENT INTÉRIEUR

Le fonctionnement du comité des nominations et des rémunérations est régi par l'article 6 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

TRAVAUX EN 2024

Le Comité des nominations et des rémunérations s'est réuni 3 fois en 2024 : le 21 mars, le 17 juin et le 21 novembre.

14.3.3 COMITÉ DE RÉFLEXION STRATÉGIQUE

COMPOSITION

Le Comité de réflexion stratégique est composé de Didier Hoch (également nommé Président de ce comité), Markus Goebel et Marc Deschamps, tous élus pour une durée de deux ans à compter du 19 juin 2024. Jean-Jacques Mention, Chief Business Officer d'OSE Immunotherapeutics, est invité permanent à ce Comité.

FONCTIONNEMENT

MISSIONS

Le Comité de réflexion stratégique est chargé d'accompagner la Direction par des axes de réflexion concernant le développement stratégique et le développement de la Société et de ses affaires.

RÈGLEMENT INTÉRIEUR

Le fonctionnement du Comité de réflexion stratégique est régi par l'article 8 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

TRAVAUX EN 2024

Le Comité de réflexion stratégique s'est réuni trois fois en 2024 (le 24 juillet, le 24 septembre et le 14 novembre).

14.3.4 CONSEIL SCIENTIFIQUE CONSULTATIF

À titre complémentaire, la Société a constitué le 9 juin 2022 un Conseil scientifique international consultatif composé de six experts leaders pour accompagner la Société dans sa nouvelle phase de croissance et ses orientations.

Ce conseil scientifique est présidé par Monsieur Wolf-Hervé Fridman.

Le Conseil scientifique allie les expertises de scientifiques renommés et de leaders d'opinion internationaux dans les domaines thérapeutiques sur lesquelles se positionne OSE Immunotherapeutics : l'immunologie, l'immuno-oncologie, l'inflammation chronique et l'immunothérapie. Le Conseil scientifique travaille en collaboration avec l'équipe de direction de la Société et conseille son Conseil d'administration sur la stratégie à mener sur les plans scientifique, médical, translationnel et de développement.

14.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

Afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37-4 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise consultable sur le site internet https://www.middlenext.com/IMG/pdf/c17_-_cahier_14_middlenext_code_de_gouvernance_2021-2.pdf (le « *Code MiddleNext* ») comme code de référence.

Recommandations du code Middlenext	Déjà adoptée	Sera adoptée	Ne sera pas adoptée	Non applicable
I. Pouvoir de surveillance				
R1 : Déontologie des membres du Conseil	X			
R2 : Conflits d'intérêts	X			
R3 : Composition du conseil, présence de membres indépendants	X			
R4 : Information des membres du conseil	X			
R5 : Formation des membres du Conseil			X	
R6 : Réunions du conseil et des comités	X			
R7 : Mise en place de comités	X			
R8 : Mise en place d'un comité spécialisé sur la Responsabilité sociale/sociétale et environnementale des Entreprises (RSE)		X		
R9 : Mise en place d'un règlement intérieur	X			
R10 : Choix des administrateurs	X			
R11 : Durée des mandats des membres du Conseil	X			
R12 : Rémunération des administrateurs	X			
R13 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X			
R14 : Relations avec les actionnaires	X			

II. Pouvoir exécutif				
R15 : Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise		X		
R16 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X			
R17 : Préparation de la succession des dirigeants		X		
R18 : Cumul contrat de travail et mandat social	X			
R19 : Indemnités de départ				X
R20 : Régimes de retraites supplémentaires				X
R21 : Stock-options et attributions gratuites			X	
R22 : Revue des points de vigilance	X			

R5 : la Société considère que le profil, l'expérience et l'environnement professionnel des membres du Conseil d'administration leur permet d'être à jour par eux-mêmes des obligations et des meilleures pratiques en matière de gouvernance d'entreprise.

R8 : la Société travaille sur les sujets RSE, comme l'indique la Charte RSE ajoutée en annexe du présent Document.

R13 : La performance du Conseil d'administration fait l'objet, tous les trois ans, d'une évaluation qui prend la forme d'une auto-évaluation, menée sous la conduite d'un consultant externe. Cette évaluation porte sur sa composition, son organisation et son fonctionnement. Par ailleurs, une fois par an, le Conseil consacre un point de l'ordre du jour d'une de ses réunions à un débat sur son fonctionnement.

R18 : Dominique Costantini a bénéficié d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice du Développement et de la Stratégie. Elle a fait valoir ses droits à la retraite au 1^{er} octobre 2024. Nicolas Poirier bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directeur Scientifique. La Société maintient ce contrat technique de Directeur Scientifique, malgré la nomination de Nicolas Poirier en qualité de Directeur général, en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'il exerce en matière d'expertise scientifique pour la recherche et développement d'immunothérapie. Anne-Laure Autret-Cornet bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice administratif et financier et DRH, qui est le fondement de sa nomination en tant qu'administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 22 juin 2023.

R19 : Non applicable – Aucune indemnité de départ n'a été octroyée

R20 : La Société n'entend pas mettre en place actuellement de régime de retraite supplémentaire.

R21 : Il n'existe pas de stock-options dans la Société. Les BSA 2012, BSA 2014, BSA 2015, BSA 2016, ont été attribués aux dirigeants, consultants et salariés. Ces personnes ayant permis et permettant, par leur connaissance technique, leurs moyens ou leur expertise, de doter la Société des outils et ressources qui lui ont permis de se développer tant sur un plan scientifique que commercial. Ils ne correspondent pas à un instrument de rémunération de sorte qu'aucun critère de performance ne serait pertinent pour traduire l'intérêt à moyen/long terme de l'entreprise.

Les autres instruments financiers utilisés par la Société (actions gratuites, BSPCE) sont de nature à fidéliser les salariés clés et administrateurs de la Société pour la bonne marche de l'entreprise et sa croissance.

R22 : Le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » du Code Middledent.

14.5 Modifications dans la gouvernance d'entreprise

Néant.

15 SALARIÉS

15.1 Ressources humaines

15.1.1 NOMBRE DE SALARIÉS

Au 31 décembre 2024, l'effectif moyen mensuel s'élevait à 56 salariés.

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, l'effectif de la Société est de 64 salariés (hors stagiaires), dont 63 en France, 1 en Italie.

Cette augmentation de l'effectif (64 salariés à la date du DEU comparé à 56 ETP sur l'exercice 2024) est la conséquence de l'accroissement des activités opérées sur l'année 2024 et prévues sur 2025.

Le pôle Recherche et Développement clinique et réglementaire comprend 56 personnes.

Le pôle administratif est quant à lui composé de 8 personnes.

15.2 Participation et stock-options

15.2.1 BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (BSA) ET BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CRÉATEUR D'ENTREPRISE (BSPCE)

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, les différents plans de BSA et BSPCE permettent de souscrire des actions nouvelles ordinaires pour une parité d'un bon pour une action.

ÉMISSION DE 850.000 BSA A LA BEI

En février 2021 la société a signé avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) un contrat de prêt de 25 millions d'euros, disponible en 3 tranches selon des critères définis au contrat. La première tranche de 10 millions d'euros, non assortie de condition a été versée en juillet 2021 (à la main de la Société). L'accord de prêt est complété par un accord d'émission de bons de souscription d'actions (BSA) en faveur de la BEI pour les deux premières tranches du financement, en particulier l'émission de 850 000 BSA au titre du tirage de la première tranche. Cette première tranche de 850.000 BSA a été émise sur le fondement de la 17e résolution de l'Assemblée générale du 16 juin 2020.

Les modalités des BSA sont les suivantes :

- Prix de souscription : 0,01€
- Date de maturité : 12 ans
- Prix d'exercice : 97,5 % de la moyenne pondérée en fonction du volume du prix de négociation d'une action ordinaire au cours des 3 (trois) derniers jours de négociation précédant le jour de la fixation du prix d'émission.
- L'acquisition définitive est immédiate lors de l'émission du BSA.

- Parité : 1 BSA = 1 action, sauf en cas d'augmentation de capital, puisque le nombre d'actions à émettre doit toujours représenter le pourcentage de capital totalement dilué à l'émission des BSA (clause d'anti-dilution applicable si le cours de bourse est inférieur à 20€ par action), avec une franchise pour les premiers 1.500.000 actions émises.

Pour chaque BSA émis, un contrat de call et de put est attaché à ce dérivé, le tout dans un ensemble indissociable sur une durée de 5 ans.

Les BSA ont été émis le 8 juillet 2021. Sauf cas usuels d'exercice anticipé, les BSA pourront être exercés à compter du 8 juillet 2026.

L'exercice de la totalité des 850.000 BSA (correspondant à la totalité des BSA émis, sans création complémentaire de BSA pour compenser des augmentations de capital ultérieures) est susceptible de donner lieu à l'émission de 850.000 actions nouvelles de la Société. Sauf cas usuels d'exercice anticipé (changement de contrôle, défaut de paiement), les BSA pourront être exercés à tout moment à compter du 8 juillet 2026. Les BSA qui n'auront pas été exercés au plus tard le 8 juillet 2033 seront caducs.

A compter du 8 juillet 2026 ou en cas de survenance de cas usuels d'exercice anticipé (changement de contrôle, défaut de paiement), la BEI aura la faculté de demander à la Société (i) soit l'exercice de ses BSA, (ii) soit le rachat de tout ou partie de ses BSA à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) avec un plafond pour la totalité des BSA visés par la demande de rachat de 15 millions d'euros. Il est précisé qu'en cas d'exercice après le 8 juillet 2026, et afin d'éviter à la Société une charge excessive liée au rachat des BSA, si le rachat des BSA par la Société induit un niveau de trésorerie inférieur à 10 millions d'euros, l'option de vente de la BEI s'exercera sur un nombre de BSA permettant à la Société de conserver une trésorerie de 10 millions d'euros ; la Société devant racheter ces BSA restants dès que sa trésorerie sera supérieure à 10 millions d'euros.

La Société pourra toutefois se substituer un actionnaire existant ou un tiers pour racheter ces BSA à la valeur de marché. La Société dispose également d'une option d'achat lui permettant de racheter les BSA de la BEI à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) en cas d'offre publique d'un tiers entraînant une sortie des actionnaires dirigeants, pendant une période d'un mois suivant ladite sortie.

Pour les besoins de ce rachat éventuel de BSA, la valeur de marché sera déterminée, à défaut d'accord, par un expert qui agira conformément aux directives internationales d'évaluation des fonds d'investissement (IPEV).

La Société dispose également d'un droit de premier refus lui permettant de racheter les BSA de la BEI si cette dernière souhaitait les vendre à un tiers.

ÉMISSION DE 550.000 BSA A LA BEI

Dans le cadre du prêt présenté ci-dessus, la Société a tiré la deuxième tranche de 10 millions d'euros, à laquelle est assortie 550.000 BSA.

Les modalités et caractéristiques sont identiques aux 850.000 BSA présentés ci-dessus.

Les BSA ont été émis le 16 décembre 2022. Sauf cas usuels d'exercice anticipé, les BSA pourront être exercés à compter du 16 décembre 2027. Les BSA qui n'auront pas été exercés au plus tard le 16 décembre 2034 seront caducs.

ÉMISSION DE BSPCE 2019

Le 26 juin 2019, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 13 juin 2018, a décidé l'émission de 60.000 BSPCE 2019, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 26 juin 2019.

ÉMISSION DE BSPCE 2020

Le 17 juin 2020, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 26 juin 2019, a décidé l'émission de 70.000 BSPCE 2020, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 17 juin 2020.

ÉMISSION DE BSPCE 2021

Le 24 juin 2021, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 26 juin 2019, a décidé l'émission de 80.000 BSPCE 2021, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 24 juin 2021.

ÉMISSION DE BSPCE 2022

Le 23 juin 2022, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 23 juin 2022, a décidé l'émission de 80.000 BSPCE 2022, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 23 juin 2022.

ÉMISSION DE BSPCE 2023

Le 22 juin 2023, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 22 juin 2023, a décidé l'émission de 80.000 BSPCE 2023, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 22 juin 2023.

ÉMISSION DE BSPCE 2024

Le 19 juin 2024, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 19 juin 2024, a décidé l'émission de 80.000 BSPCE 2024, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 19 juin 2024.

Caractéristiques des plans

	BSPCE 2024	BSPCE 2023	BSA BEI	BSPCE 2022	BSPCE 2021	BSA BEI	BSPCE 2020	BSPCE 2019
Date d'Assemblée Générale ou CA ayant attribué le plan	AGE du 19/06/2024	AGE du 22/06/2023	AGE du 23/06/2022	AGE du 23/06/2022	AGE du 29/05/2020	AGE du 16/06/2020	AGE du 26/06/2019	AGE du 13/06/2018
	CA du 19/06/2024	CA du 22/06/2023	CA du 2/12/2022	CA du 23/06/2022	CA du 24/06/2021	CA du 8/12/2020	CA du 17/06/2020	CA du 26/06/2019
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	80.000	80.000	Plafond de 1.500.000 € euros de nominal	80.000	80.000	Plafond de 1.500.000 € euros de nominal	70.000	60.000
Nombre de bons émis	80.000	80.000	550.000	80.000	80.000	850.000	70.000	60.000
Point de départ d'exercice des bons	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution
Date d'expiration	22-juin-28	22-juin-28	16-déc-34	23-juin-27	24-juin-26	08-juil-33	17-juin-25	26-juin-24
Prix de souscription ou d'achat du bon	0 €	0 €	0,01€	0 €	0 €	0,01€	0 €	0 €
Nombre de bons souscrits	0	0	550.000	0	0	850.000	10.000	0
Modalités d'exercice du bon	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	7,56 €	3,57 €	7,19 €	6,63 €	11,05 €	10,59 €	6,14 €	3,58 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent DEU	0	40.000	0	0	0	0	20.000	30.000
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	0	0	0	0	0	0
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document d'Enregistrement Universel			0		0	0	0	0

15.2.2 ATTRIBUTIONS GRATUITES D’ACTIONS

Voir Tableaux n°6, 7 et 10 de la section 13.1 du présent Document d’Enregistrement Universel.

15.3 Contrats d’intéressement et de participation

Les salariés de la Société ne bénéficient d’aucun contrat d’intéressement ni de participation.

16 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 Évolution de l'actionnariat

16.1.1 ÉVOLUTION DE L'ACTIONNARIAT

À la connaissance du Conseil d'Administration, l'évolution de la structure actionnariale est la suivante :

Nom	15/04/2025			31/12/2023		
	Nb d'actions	Capital	% droits de vote	Nb d'actions	Capital	% droits de vote
Emile Loria	2 320 000	10,38 %	8,36 %	2 648 749	12,23 %	9,66 %
Dominique Costantini	1 824 619	8,63 %	13,86 %	2 007 163	9,27 %	14,64 %
Nicolas Poirier	688 263	3,08 %	3,71 %	342 802	1,58 %	1,95 %
Maryvonne Hiance ⁽¹⁾	374 084	1,70 %	2,67 %	424 084	1,96 %	3,09 %
Mandataires sociaux et autres salariés	461 488	2,06%	2,60 %	520 625	2,40 %	3,14 %
Public	16 577 458	74,17%	68,93 %	15 707 678	72,55 %	67,51 %
Total	22 349 662	100%	100%	21 651 101	100 %	100 %

⁽¹⁾ Directement et indirectement par l'intermédiaire de sa Société patrimoniale HIANCE MD2A.

16.1.2 RÉPARTITION DU CAPITAL À LA DATE D'ENREGISTREMENT DU PRÉSENT DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

À ce jour, le capital social s'établit à 4.469.932,40 euros, divisé en 22.349.662 actions, entièrement souscrites.

16.2 Droits de vote double

Conformément à l'article L. 225-123 du Code de commerce, et sauf disposition contraire des statuts, les actionnaires détenant des actions au nominatif depuis plus de deux ans ont, de droit, des droits de vote double. Aucune stipulation particulière n'ayant été prévue dans les statuts, les droits de vote double sont entrés en vigueur, pour ceux des actionnaires qui répondaient aux conditions légales à partir d'un délai de deux ans à compter de la première cotation de la Société, soit le 30 mars 2017.

16.3 Contrôle de l'émetteur

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société n'est pas contrôlée par un actionnaire ou un groupe d'actionnaires.

Il est précisé que la Société dispose de sept administrateurs indépendants sur dix membres composant son Conseil d'Administration, que les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées au sein de la Société (même si ce poste a été occupé temporairement par la même personne sur 2022,) et que cette dernière a mis en place deux comités spécialisés, un comité d'audit et un comité des rémunérations et des nominations, lors de son Conseil du 27 mars 2015, et un comité de réflexion stratégique lors de son Conseil du 19 juin 2024 décrits plus avant au paragraphe 16.3 du présent document. La Société n'a pas mis en place d'autres mesures en vue de s'assurer que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

16.4 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Néant.

17 OPÉRATIONS AVEC DES PARTIES LIÉES

17.1 Conventions significatives conclues avec des apparentés

17.1.1 CONVENTION ENTRE LES FILIALES DE LA SOCIÉTÉ ET DES ACTIONNAIRES

OSE PHARMA INTERNATIONAL (OPI)

OSE Pharma International, Société anonyme dont le siège social est situé en Suisse (dénommée OPI SA), au capital social de 100.000 francs suisses, a été créée en février 2012 et a pour objet social l'acquisition, la détention, l'exploitation, la valorisation et la commercialisation de droits de propriété intellectuelle dans le domaine de la biotechnologie ; la recherche et le développement de produits et traitements issus de ces droits, la conduite d'études et essais cliniques, la concession de licences ; l'identification et la mise en relation de partenaires et d'investisseurs scientifiques, financiers, industriels et gouvernementaux ; la participation à des entreprises actives dans le même secteur (dans le respect de la LFAIE) ; cela sur le continent américain. Son principal actif est les droits mondiaux relatifs à la composition de peptides. Elle ne compte aucun salarié.

La Société OPI (représentée par Monsieur Guy Chatelain) a signé en juillet 2012 un contrat de licence et commercialisation avec la Société OSE Pharma concernant le projet Tedopi® (OSE-2101). Ce premier contrat lui donne les droits commerciaux attachés au produit pour le territoire européen et lui a également donné la responsabilité du développement international en Europe et aux USA. La Société OSE Pharma va constituer une équipe de développement international et va chercher à obtenir le feu vert pour le développement du produit auprès des deux Agences (EMA et FDA) d'enregistrement en Europe et aux USA.

Le rapprochement entre OSE Pharma et OPI a été identifié comme une condition indispensable à la poursuite et au succès du projet, tant au niveau du financement que des partenariats industriels potentiels sur l'ensemble des territoires et à l'ouverture pour d'autres cancers d'intérêt. La responsabilité du développement clinique, l'équipe de management et le savoir-faire des experts étant intégrés au sein d'OSE Pharma, c'est cette Société qui a procédé à l'acquisition de la Société OPI en avril 2014.

Ainsi, en avril 2014, OSE Pharma a acquis, via l'acquisition de la Société OPI, les actifs, les droits mondiaux et le savoir-faire de la technologie OSE-2101 pour tous les cancers d'intérêt exprimant HLA-A2. La Société OPI SA à Genève devient la filiale d'OSE Pharma, et les actionnaires d'OPI deviennent actionnaires d'OSE Pharma.

17.1.2 TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES

Madame Dominique Costantini

Madame Dominique Costantini, Présidente du Conseil d'Administration jusqu'au 19 juin 2024, bénéficiait d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice du Développement, avec une rémunération de 302.500 euros annuel brut et une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Elle a fait valoir ses droits à la retraite au 1^{er} octobre 2024. Compte tenu des difficultés rencontrées par la société en 2023, Dominique Costantini a fait le choix de diminuer de 50% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec AbbVie. Les comptes de 2024 prendront donc en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-avril 2024 ». Compte tenu de la signature dudit accord, les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-avril 2024 » et le retour à un paiement mensuel habituel à partir de début mai 2024.

Au 31 décembre 2024, Madame Costantini a perçu 600.077 euros au titre de son contrat de travail pour l'année 2024.

La Société a signé un contrat de prestations de services avec la société de Dominique Costantini, ancienne directrice du développement qui a fait valoir ses droits à la retraite au 1^{er} octobre 2024. Son expertise étant requise, notamment pour finir les travaux sur OSE 127, il lui a été proposé un contrat de consulting, conclu à des conditions de marché. Dans ces conditions, ce contrat est considéré comme une convention non réglementée.

Monsieur Nicolas Poirier

Monsieur Nicolas Poirier, Directeur Général depuis le 7 octobre 2022, est employé en tant que Directeur scientifique. La rémunération au titre de ce contrat de travail est de 300.000 euros annuels brut, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022) puis de 400.00 euros bruts (à partir du 4 décembre 2024). Compte tenu des difficultés rencontrées par la société en 2023, Nicolas Poirier a fait le choix de diminuer de 17% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec AbbVie. Compte tenu de la signature dudit accord, les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-avril 2024 » et le retour à un paiement mensuel habituel à partir de début mai 2024. Le Conseil d'Administration du 6 décembre 2022 a souhaité accorder à Nicolas Poirier un instrument de motivation sous la forme d'actions gratuites à hauteur de 1% du capital par an, sur 3 ans. Cette décision s'est matérialisée par l'attribution de 1.852 actions de préférence le 6 décembre 2022 (ayant donné lieu à une conversion en 116.676 actions ordinaires le 22 janvier 2024), une attribution de 217.678 actions gratuites en janvier 2024 et une attribution de 219.970 actions gratuites en décembre 2024.

18 INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

18.1 Informations financières historiques

Les informations financières historiques de l'exercice 2022 (comptes annuels et comptes consolidés) ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le Document d'Enregistrement Universel 2022 de la Société enregistré auprès de l'AMF le 28 avril 2023 sous le numéro D.23-0386 et incorporé par référence.

Les informations financières historiques de l'exercice 2023 (comptes annuels et comptes consolidés) ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le Document d'Enregistrement Universel 2023 de la Société enregistré auprès de l'AMF le 30 avril 2024 sous le numéro D.24-0387 et incorporé par référence.

18.1.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES

18.1.1.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2024

NEXBONIS ADVISORY

ERNST & YOUNG et Autres

OSE Immunotherapeutics
Exercice clos le 31 décembre 2024

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

NEXBONIS ADVISORY

7, rue Léo Delibes
75016 Paris
S.A.S. au capital de € 209 487
984 642 744 R.C.S. Paris

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie

régionale de Paris

ERNST & YOUNG et Autres

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie

régionale de Versailles et du Centre

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2024

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société OSE Immunotherapeutics,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société OSE Immunotherapeutics relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2024, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion**■ Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2024 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 821-53 et R. 821-180 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

■ Reconnaissance des produits d'exploitation issus des accords de collaboration

Risque identifié	Notre réponse
Comme explicité dans la note 8.1 de l'annexe aux comptes consolidés, le chiffre d'affaires de votre groupe est principalement issu des accords de collaboration mis en place avec des sociétés pharmaceutiques partenaires. Ces accords incluent diverses composantes, d'une part, des montants facturables à la signature et, d'autre part, des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires.	Nos travaux ont porté sur l'intégralité des contrats en cours et clos au cours de la période. Nos contrôles ont plus particulièrement consisté à : ➤ analyser les clauses contractuelles et les traitements comptables applicables aux montants facturables à la signature et aux montants facturables au franchissement d'objectifs ; ➤ étudier les hypothèses utilisées dans la reconnaissance du chiffre d'affaires, notamment les dates de finalisation des travaux de recherche et développement de votre groupe ; ➤ étudier le montant des frais de recherche et développement encouru, par rapprochement des coûts avec le grand livre analytique ;

Comptablement, les montants facturables au titre de la signature du contrat sont soit immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lorsque votre groupe n'a pas d'engagements de développement futurs, soit, lorsque votre groupe n'a pas transféré l'ensemble des droits, étalés sur la durée estimée de l'implication de votre groupe dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables liés au franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en chiffre d'affaires à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie.

La comptabilisation de ces contrats s'appuie donc sur des estimations et des hypothèses de la direction concernant notamment :

- l'estimation des dates de franchissement des objectifs ;
- le montant estimé des frais de recherche et développement à engager après la signature ;

Nous avons donc considéré que la reconnaissance du chiffre d'affaires issu des accords de collaboration, représentant l'essentiel du chiffre d'affaires de votre groupe, est un point clé de l'audit.

- étudier le montant des frais de recherche et développement restant à encourir au travers d'entretiens avec la direction financière et par examen du budget qui a été validé par le conseil d'administration ;
- rapprocher le budget avec celui de l'année précédente et analyser les variations ;
- vérifier l'exactitude arithmétique du calcul du chiffre d'affaires.

■ Evaluation des actifs incorporels relatifs à la R&D : OSE-127

Risque identifié	Notre réponse
La valeur nette comptable de l'actif incorporel OSE-127 relatif à la recherche et au développement en cours (R&D) s'élève au 31 décembre 2024 à M€ 15,7. Cet actif immobilisé est constitué de la molécule OSE-127 (ex. Effi-7), issue de l'acquisition de la société Effimune. Les actifs incorporels en cours sont soumis à un test de dépréciation lorsque des circonstances indiquent que la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute ou a minima une fois par an. Une perte de valeur est	Notre approche d'audit concernant les actifs incorporels relatifs à la R&D repose principalement sur des analyses (i) du business plan établi par la direction de votre groupe et incluant différentes hypothèses opérationnelles ainsi que les probabilités de réalisation de ces flux de trésorerie prévisionnels et (ii) du modèle financier contribuant à déterminer la valeur recouvrable de chacun des actifs utilisés par votre groupe. Nous avons examiné les éléments suivants :

comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif.

Comme explicité dans la note 1, paragraphe 1.1 sur les immobilisations incorporelles, de l'annexe aux comptes consolidés, ce test de dépréciation sur la molécule OSE-127 a été réalisé en utilisant la méthode de l'actualisation des flux futurs de trésorerie afin d'analyser la valeur d'utilité des actifs.

Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération plusieurs hypothèses clés : horizon temporel, probabilités de réussite, taux d'actualisation, taux d'imposition. Les conclusions de ces tests ont conduit à une absence de dépréciation.

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des actifs incorporels relatifs à la

R&D est un point clé de l'audit en raison (i) de leur importance dans les comptes de votre groupe, (ii) des estimations nécessaires pour déterminer les flux futurs de trésorerie et (iii) des estimations et hypothèses utilisées, notamment en ce qui concerne les probabilités de réussite et le taux d'actualisation, pour déterminer leur valeur d'utilité.

- les principales hypothèses opérationnelles incluses dans le business plan : nous avons pris connaissance des estimations et des hypothèses retenues et les avons rapprochées avec les informations prévisionnelles communiquées par les sociétés pharmaceutiques partenaires. Nous avons également vérifié l'exactitude arithmétique du business plan produit par la direction que nous avons rapproché avec le budget approuvé par votre conseil d'administration ;
- les probabilités de réussite : nous avons examiné les différentes probabilités de réussite retenues et comparé celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies ;
- le taux d'actualisation : nous avons apprécié le taux d'actualisation retenu, en incluant dans notre équipe d'audit des experts en évaluation financière ;
- le taux d'imposition : nous avons apprécié le taux d'imposition retenu en incluant dans notre équipe d'audit des experts en fiscalité ;
- les tests de sensibilité : nous avons examiné l'analyse de sensibilité de la valeur d'utilité effectuée par la direction, à une variation des principales hypothèses retenues ;
- enfin, nous avons vérifié que la note 1, paragraphe 1.1 sur les immobilisations incorporelles, de l'annexe aux comptes consolidés donnait une information appropriée.

■ **Caractère exhaustif des dépenses de recherche et développement sous-traitées (études chimiques)**

Risque identifié	Notre réponse
Votre groupe poursuit des programmes de recherche précliniques et cliniques en collaboration avec des centres de recherche et d'essais cliniques sous contrat.	Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance des éléments justifiant les estimations clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des charges à provisionner dans les comptes à la clôture de l'exercice.
Au 31 décembre 2024, les frais de sous-traitance de recherche et développement s'élèvent à M€ 22,4, comme cela est détaillé dans la note 8.3 de l'annexe aux comptes consolidés.	Dans ce cadre, nous avons :
Les dépenses de recherche et développement engagées à ce titre sont systématiquement reconnues en charges selon l'avancement des projets. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou des calendriers de réalisation prévus aux contrats, la direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche.	➤ pris connaissance du processus de contrôle interne de suivi de l'avancement des charges mis en place par votre groupe afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ; ➤ étudié les contrats significatifs conclus avec les centres de recherche et d'essais cliniques, ainsi que les éléments établis par la direction justifiant les coûts des essais réalisés ;
Compte tenu de l'importance des dépenses de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur caractère exhaustif comme un point clé de l'audit.	➤ étudié les débouclages des provisions de l'année précédente afin d'examiner la cohérence des estimations réalisées par la direction ;
	➤ examiné la cohérence du stade d'avancement des projets et le calcul de la charge afférente, au regard des informations transmises par les centres de recherche et d'essais cliniques ou issues de l'analyse réalisée par la direction sur la base des calendriers de réalisation prévus aux contrats ; ➤ analysé, le cas échéant, les factures émises après la clôture afin d'examiner l'absence de décalage avec les estimations réalisées.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ Format de présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du directeur général. S'agissant de comptes consolidés, nos diligences comprennent la vérification de la conformité du balisage de ces comptes au format défini par le règlement précité.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes consolidés qui seront effectivement inclus par votre société dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société OSE Immunotherapeutics par votre assemblée générale du 17 septembre 2014 pour le cabinet NEXBONIS ADVISORY (anciennement RBB BUSINESS ADVISORS) et par décision de l'associé unique du 27 avril 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2024, le cabinet NEXBONIS ADVISORY (anciennement RBB BUSINESS ADVISORS) était dans la onzième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la treizième année, dont dix années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 821-55 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 821-27 à L. 821-34 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Paris et Paris-La Défense, le 30 avril 2025

Les Commissaires aux Comptes

NEXBONIS ADVISORY

ERNST & YOUNG et Autres

Jean-Baptiste Bonnefoux

Cédric Garcia

18.1.1.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2024

NEXBONIS ADVISORY

ERNST & YOUNG et Autres

OSE Immunotherapeutics
Exercice clos le 31 décembre 2024

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

NEXBONIS ADVISORY

7, rue Léo Delibes
75016 Paris
S.A.S. au capital de € 209 487
984 642 744 R.C.S. Paris

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie
régionale de Paris

ERNST & YOUNG et Autres

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2024

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société OSE Immunotherapeutics,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société OSE Immunotherapeutics relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2024, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2024 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 821-53 et R. 821-180 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

■ Reconnaissance des produits d'exploitation issus des accords de collaboration

Cf. note « Produits d'exploitation » de l'annexe des comptes annuels

Risque identifié	Notre réponse
Les produits d'exploitation de votre société sont principalement issus des accords de collaboration mis en place avec des sociétés pharmaceutiques partenaires.	Nos travaux ont porté sur l'intégralité des contrats en cours et clos au cours de la période. Nos contrôles ont ainsi consisté à : ➤ étudier les hypothèses utilisées pour la reconnaissance du chiffre d'affaires, notamment les dates de finalisation des travaux de recherche et développement de votre société;

Ces accords incluent diverses composantes, d'une part, des montants facturables à la signature et, d'autre part, des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires.

Comptablement, les montants facturables au titre de la signature du contrat sont soit immédiatement enregistrés en produits lorsque votre société n'a pas d'engagements de développement futurs, soit, lorsque votre société n'a pas transféré l'ensemble des droits, étalés sur la durée estimée de l'implication de votre société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables liés au franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en produits à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie.

La comptabilisation de ces contrats s'appuie donc sur des estimations et hypothèses de la direction concernant notamment :

- l'estimation des dates de franchissement des objectifs ;
- le montant estimé des frais de recherche et développement à engager après la signature.

Dès lors, nous avons considéré que la reconnaissance des produits d'exploitation issus de ces contrats de collaboration constituait un point clé de l'audit.

- étudier le montant des frais de recherche et développement encouru, par rapprochement des coûts avec le grand livre analytique ;
- étudier le montant des frais de recherche et développement restant à encourir, au travers d'entretiens avec la direction financière et par examen du budget qui a été validé par votre conseil d'administration ;
- rapprocher le budget avec celui de l'année précédente et analyser les variations ;
- vérifier l'exactitude arithmétique du calcul du chiffre d'affaires.

■ Evaluation du fonds commercial

Cf. note « Immobilisations incorporelles » de l'annexe des comptes annuels

Risque identifié	Notre réponse
Comme mentionné dans la note « Immobilisations incorporelles » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe des comptes annuels, le fonds commercial est	Notre appréciation de la valeur du fonds commercial est fondée sur le processus mis en place par votre société pour déterminer la valeur d'utilité de cet actif.

inscrit au bilan pour une valeur nette comptable de K€ 42 734. Il est comptabilisé au coût d'acquisition.

Nos travaux ont notamment consisté à :

Ce fonds commercial a été affecté aux molécules, FR104 et OSE-127, issues de l'acquisition de la société Effimune.

Lorsque la valeur actuelle de cet actif est inférieure à la valeur comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence.

Comme explicité dans la note « Immobilisations incorporelles », ce test de dépréciation a été réalisé en utilisant la méthode de l'actualisation des flux futurs de trésorerie afin d'analyser la valeur d'utilité des actifs.

Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération plusieurs hypothèses clés : horizon temporel, probabilités de réussite, taux d'actualisation, taux d'imposition. La réalisation de ces tests a conduit la direction à conclure à une absence de dépréciation.

Compte tenu de l'importance du fonds commercial et de l'impact significatif qu'aurait une évolution des estimations et des hypothèses, notamment en ce qui concerne les probabilités de réussite et le taux d'actualisation, sur la valeur d'utilité, nous avons considéré l'évaluation du fonds commercial comme un point clé de l'audit.

- prendre connaissance de la méthodologie retenue par la direction pour évaluer la valeur d'utilité de cet actif ;
- analyser le *business plan* élaboré par la direction, en rapprochant les éléments prévisionnels utilisés provenant du budget approuvé par votre conseil d'administration ;
- examiner les différentes probabilités de succès retenues et comparer celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies ; apprécier le taux d'actualisation retenu, en incluant des experts en évaluation financière dans notre équipe d'audit. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par votre société et examinés par nos soins ; apprécier le taux d'imposition retenu en incluant des experts en fiscalité dans notre équipe d'audit ;
- vérifier les calculs réalisés par la direction de votre société dans le business plan et le modèle financier établis ;
- étudier les tests de sensibilité : nous avons apprécié l'analyse de sensibilité de la valeur d'utilité effectuée par la direction, à une variation des principales hypothèses retenues ;

■ Evaluation des titres de participation

Cf. note « Immobilisations financières » de l'annexe des comptes annuels

Risque identifié	Notre réponse

Comme mentionné dans la note « Immobilisations financières » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe des comptes annuels, les titres de participation sont inscrits au bilan pour une valeur nette comptable de K€ 50 000. Ils sont comptabilisés à la date d'entrée au coût d'acquisition ou à la valeur d'apport.

Les titres de participation sont constitués essentiellement des titres de l'entité OSE Pharma

International (OPI) qui possède les droits sur la molécule OSE-2101.

Lorsque la valeur actuelle de ces actifs est inférieure à la valeur comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence.

La valeur actuelle de ces actifs, comme exposé dans la note « Immobilisations financières », est établie sur la base d'éléments prévisionnels via la réalisation de flux futurs de trésorerie (DCF) issus des business plans établis par la direction.

Les flux de trésorerie retenus pour tester les titres de participation de l'entité OPI incluent les projections de la direction pour la molécule OSE-2101 dont l'entité

OPI détient les droits d'exploitation.

Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération plusieurs hypothèses clés : horizon temporel, probabilités de réussite, taux d'actualisation, taux d'imposition. La réalisation de ces tests a conduit la direction à conclure à une absence de dépréciation.

Les perspectives de rentabilité et les incertitudes inhérentes à certaines hypothèses requièrent l'exercice du jugement de la direction afin de confirmer l'évaluation faite de la valeur nette comptable des titres de participation.

Compte tenu de l'importance des titres de participation et de l'impact significatif qu'aurait une évolution des

Notre appréciation de l'évaluation de la valeur des titres de participation est fondée sur le processus mis en place par votre société pour déterminer la valeur d'utilité de ces actifs. Nos travaux ont notamment consisté à :

- prendre connaissance de la méthodologie retenue par la direction pour évaluer la valeur d'utilité de ces actifs ;
- analyser le business plan élaboré par la direction, ces évaluations reposant sur des éléments prévisionnels ;
- apprécier les différentes probabilités de réussite retenues et comparer celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies, notamment dans le domaine de l'oncologie ;
- étudier la pertinence du taux d'actualisation retenu, en incluant des experts en évaluation financière dans notre équipe d'audit. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par la direction de votre société et examinés par nos soins ;
- apprécier le taux d'imposition retenu en incluant des experts en fiscalité dans notre équipe d'audit ;
- vérifier les calculs réalisés par la direction de votre société dans le business plan et le modèle financier établis ;
- étudier les tests de sensibilité : nous avons apprécié l'analyse de sensibilité de la valeur d'utilité effectuée par la direction, à une variation des principales hypothèses retenues ;
- vérifier que la note « Immobilisations financières » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe des comptes annuels donnait une information appropriée.

estimations et des hypothèses, notamment en ce qui concerne les probabilités de réussite et le taux d'actualisation, sur leur valeur actuelle, nous avons considéré l'évaluation des titres de participation comme un point clé de l'audit.

■ Caractère exhaustif des dépenses de recherche et développement sous-traitées (études cliniques)

Cf. note « Frais de recherche et développement » de l'annexe des comptes annuels

Risque identifié	Notre réponse
Votre société poursuit des programmes de recherche précliniques et cliniques en collaboration avec des centres de recherche et d'essais cliniques sous contrat. Au 31 décembre 2024, les frais de sous-traitance de recherche et développement s'élèvent à K€ 22 446. Les dépenses de recherche et développement engagées à ce titre sont systématiquement reconnues en charges selon l'avancement des projets. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou des calendriers de réalisation prévus aux contrats, la direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche. Compte tenu de l'importance des dépenses de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur caractère exhaustif comme un point clé de l'audit.	Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance des éléments justifiant les estimations clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des charges à provisionner dans les comptes à la clôture de l'exercice. Dans ce cadre, nous avons : ➤ pris connaissance du processus de contrôle interne de suivi de l'avancement des charges mis en place par votre société afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ; ➤ étudié les contrats significatifs conclus avec les centres de recherche et d'essais cliniques, ainsi que les éléments établis par la direction justifiant des coûts des essais réalisés ; ➤ étudié les débouclages des provisions de l'année précédente afin d'examiner la cohérence des estimations réalisées par la direction ; ➤ examiné la cohérence du stade d'avancement des projets et le calcul de la charge afférente, au regard des informations transmises par les centres de recherche et d'essais cliniques ou issues de l'analyse

réalisée par la direction sur la base des calendriers de réalisation prévus aux contrats ;

- analysé, le cas échéant, les factures émises après la clôture afin d'examiner l'absence de décalage avec les estimations réalisées.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

■ Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-6 du Code de commerce.

■ Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-4, L. 22-10-10 et L. 22-10-9 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

■ Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ **Format de présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel**

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du directeur général.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes annuels qui seront effectivement inclus par votre société dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

■ **Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société OSE Immunotherapeutics par votre assemblée générale du 17 septembre 2014 pour le cabinet NEXBONIS ADVISORY (anciennement RBB BUSINESS ADVISORS) et par décision de l'associé unique du 27 avril 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2024, le cabinet NEXBONIS ADVISORY (anciennement RBB BUSINESS ADVISORS) était dans la onzième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la treizième année, dont dix années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 821-55 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 821-27 à L. 821-34 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Paris et Paris-La Défense, le 30 avril 2025

Les Commissaires aux Comptes

NEXBONIS ADVISORY

ERNST & YOUNG et Autres

Jean-Baptiste Bonnefoux

Cédric Garcia

18.1.2 **CHANGEMENT DE DATE DE RÉFÉRENCE COMPTABLE**

Non applicable

18.1.3 **NORMES COMPTABLES**

Cf. partie 3 du paragraphe 18.1.6 « Etats financiers consolidés »

18.1.4 **CHANGEMENT DE RÉFÉRENTIEL COMPTABLE**

Non applicable

18.1.5 COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2024

Bilan Actif

États de la situation financière (en €)	31 déc. 2024			31 déc. 2023
	Brut	Amort. Prov.	Net	Net
ACTIF IMMOBILISE				
Immobilisations incorporelles				
Concession, brevets et droits similaires	94 740	82 440	12 300	40 190
Fonds commercial	42 733 633		42 733 633	42 733 633
Autres immobilisations incorporelles	100 000		100 000	100 000
Immobilisations corporelles				
Constructions	316 531	242 517	74 014	99 031
Installations tech., matériels et outillages industriels	1 496 383	1 274 571	221 812	297 350
Autres immobilisations incorporelles	241 168	182 041	59 127	67 761
Immobilisations financières				
Autres participations	50 000 931		50 000 931	50 000 931
Autres titres immobilisés	318 092	386	317 706	263 907
Autres immobilisations financières	1 353 801		1 353 801	910 287
Total actif immobilisé	96 655 277	1 781 954	94 873 323	94 513 089
ACTIF CIRCULANT				
Avances et acomptes sur commandes				2 942
Créances				
Client et comptes rattachés	4 138 275		4 138 275	1 094 964
Autres	5 756 579		5 756 579	9 404 950
Valeurs mobilières de placement				
Actions propres	-		-	-
Autres titres	14 987 192		14 984 192	173 125
Instruments de Trésorerie				
Disponibilités	48 929 887		48 929 887	18 480 415
Charges constatées d'avances	2 287 343		2 287 343	2 745 344
Total actif immobilisé	76 099 275		76 099 275	31 901 740
TOTAL ACTIF	172 754 552	1 781 954	170 972 598	126 414 830

Bilan Passif

États de la situation financière (en €)	31 déc. 2024	31 déc. 2023
CAPITAUX PROPRES		
Capital social (dont versé 4 387 555)	4 387 555	4 330 220
Prime d'émission, de fusion, d'apport	144 428 138	143 328 473
Réserve légale	100	100
Report à nouveau	- 77 119 780	- 56 806 094
Résultat de l'exercice	45 760 686	- 20 313 686
Total capitaux propres	117 456 699	70 539 013
AUTRES FONDS PROPRES		
Avances conditionnées	12 459 805	10 873 970
Total autres fonds propres	12 459 805	10 873 970
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES		
Provisions pour risques	754 868	106 715
Provisions pour charges	414 759	428 703
Total provisions pour risques et charges	1 169 627	535 418
EMPRUNTS ET DETTES		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	27 359 777	32 300 914
Emprunts et dettes financières diverses	765 613	634 077
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 653 623	9 284 106
Dettes fiscales et sociales	2 009 794	1 780 927
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	64 093	5 886
Autres dettes	-	113 328
Produits constatés d'avance	2 033 567	347 191
Total emprunts et dettes	39 886 467	44 466 429
TOTAL PASSIF	170 972 598	126 414 830

Compte de résultat

Compte de résultat (en €)			31 déc. 2024	31 déc. 2023
PRODUITS D'EXPLOITATION (1)				
	France	Exportation		
Production vendue de services	298 385	7 281 242	7 579 626	2 001 925
Chiffre d'affaires			7 579 626	2 001 925
Subvention d'exploitation reçues			49 833	824 356
Reprise sur amor., dépré., prov., transfert de charges			567 436	700 887
Autres produits			62 600 355	32 604
Total produits d'exploitations			70 797 250	3 559 771
CHARGES D'EXPLOITATION (2)				
Autres achats et charges externes *			30 064 674	22 251 825
Impôts, taxes et versements assimilés			351 029	125 360
Salaires et traitements			6 579 061	5 847 375
Charges sociales			3 272 477	2 642 963
Dotations aux amortissements sur immobilisations			214 341	322 401
Dotations aux provisions pour risques et charges			648 153	
Autres charges			516 142	396 008
Total charges d'exploitation			41 645 876	31 585 932
	* y compris crédit-bail mobilier		34 706	74 661
RESULTAT D'EXPLOITATION			29 151 374	- 28 026 161
PRODUITS FINANCIERS				
Produits financiers de participation (3)			13 945	13 582
Autres intérêts et produits assimilés (3)			1 466 738	334 595
Reprises sur provisions, dépréciation et transferts de charges			13 550	
Total produits financiers			1 494 233	348 178
CHARGES FINANCIERES				
Dotations financières aux amort., dépré. et provisions			-	13 936
Intérêts et charges assimilées (4)			1 361 278	1 297 154
Total charges financières			1 361 278	1 311 090
RESULTAT FINANCIER			132 955	- 962 913
RESULTAT COURANT AVANT IMPÔTS			29 284 329	- 28 989 074

Compte de résultat (Suite)

Compte de résultat - suite (en €)	31 déc. 2024	31 déc. 2023
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Sur opérations de gestion	7 729	3 040 813
Sur opérations en capital	13 799 917	172 933
Total produits exceptionnels	13 807 646	3 213 745
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Sur opérations de gestion	2 230	27 366
Sur opérations en capital	92 560	295 639
Total charges exceptionnelles	94 791	323 005
RESULTAT EXCEPTIONNEL	13 712 856	2 890 740
Participations des salariés		
Impôts sur les bénéfices	- 2 763 501	- 5 784 647
TOTAL DES PRODUITS	86 099 129	7 121 694
TOTAL DES CHARGES	40 338 443	27 435 380
BENEFICE OU PERTE	45 760 686	- 20 313 686

(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs	7 729	90 000
(2) Dont charges afférents à des exercices antérieurs	650	366
(3) Dont produits concernant les entités liées	13 945	13 582
(4) Dont intérêts concernant les entités liées		

ANNEXE

Annexe au bilan et au compte de résultat de l'exercice clos le 31/12/2024 dont le total du bilan avant répartition est de 170 972 598 Euros, présenté sous forme de liste, et dégageant un résultat de : 45 760 686 Euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2024 au 31/12/2024.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

PRÉSENTATION GÉNÉRALE

Activité de l'entreprise :

La société OSE IMMUNOTHERAPEUTICS est une société de biotechnologie créée en 2004. Elle est née de la fusion de la société ORPHAN SYNERGY EUROPE - PHARMA et de la société EFFIMUNE en date du 31 mai 2016.

La Société a une activité de conception, recherche et développement de produits destinés à la santé, de la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant, y compris la commercialisation. Elle est présente dans les domaines de l'immuno-oncologie et de l'immuno-inflammation. Ses activités visent à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques par le biais de la création et du développement de nouvelles molécules, médicaments de demain. La société réalise d'importants efforts en matière de R&D (développement de nouvelles molécules). Les montants liés à ces dépenses sont intégralement constatés en charges. Le montant des dépenses en matière de R&D s'élève à 34 977 K€ au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2024 (voir paragraphe "Autres achats et charges externes").

Lieu d'exploitation de l'activité de l'entreprise :

La société exerce son activité 22 Boulevard Benoni Goullin à Nantes et 10 Place de Catalogne à Paris.

Effectif de l'entreprise :

L'effectif moyen mensuel en ETP est de 56 personnes au 31 décembre 2024.

Ci-après le tableau des effectifs moyens par catégorie.

Effectif moyen

Catégories de salariés	Effectif (ETP)	Effectif N-1 (ETP)
Cadres	51	58
Employés	5	4
Total	56	62

Composition du capital social

Postes concernés	Nombre	Valeur nominale	Montant en Euros
Actions ou parts sociales composant le capital social au début de l'exercice	21 651 101	0.2000	4 330 220
Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	286 676	0.2000	57 335
Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	-	-	-
Actions ou parts sociales composant le capital social à la fin de l'exercice	21 937 777	0.2000	4 387 555

FAITS CARACTÉRISTIQUES

AbbVie - OSE230

Le 27 février 2024, AbbVie et OSE Immunotherapeutics ont conclu un accord mondial de collaboration et de licence pour développer OSE-230, un anticorps monoclonal innovant, dans le traitement de l'inflammation chronique. Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement de 48 millions de dollars à la signature du contrat et pourrait recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes. Le 16 avril, la société a annoncé la fin de la période d'attente prévue par la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act relative à la licence mondiale octroyée à AbbVie pour le développement d'OSE-230.

Boehringer Ingelheim – Extension de la collaboration

Le 22 mai 2024, la Société et Boehringer Ingelheim ont annoncé étendre leur collaboration pour développer des traitements first-in-class dans le cancer et dans les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques.

Deux nouveaux projets visant à développer des traitements first-in-class s'ajoutent aux programmes anti-SIRPα déjà en cours de développement en immuno-oncologie. Le premier concerne l'ouverture d'un nouveau domaine thérapeutique pour l'actif déjà développé en partenariat, il concernera un plus grand nombre de patients. Le second porte sur l'acquisition d'un nouvel actif :

- Un amendement à l'accord actuel de collaboration et de licence portant sur les programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de Phase 1 dans les tumeurs solides avancées) prévoit l'extension du développement de ces programmes aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).
- Un nouveau programme préclinique sera également lancé pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires via l'acquisition d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting'⁹ anti-PD1/cytokine développé par OSE.

Selon les termes de cette acquisition d'actif préclinique, OSE immunotherapeutics a reçu un paiement à la signature de 13,5 millions d'euros et pourrait recevoir un paiement d'étape potentiel à court terme de 17,5 millions d'euros.

Accord commercial avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center - MSKCC

Le 24 juin 2024, le Société a annoncé la signature d'un accord commercial et de partage de revenus avec un centre mondial leader dans la recherche et le traitement contre le cancer, basé à New York.

Cet accord mondial et exclusif avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) porte sur des droits attachés à des brevets d'OSE Immunotherapeutics et des brevets détenus avec le MSK dans le domaine des thérapies par cellules CAR (Chimeric Antigen Receptor) dans le traitement de cancers exprimant l'Interleukine-7 Récepteur (IL-7R), en particulier les

⁹ Cis-targeting: les anticorps bispécifiques ont la capacité de cibler des cellules dans une orientation de liaison cis ou trans. Dans la liaison trans, l'anticorps reconnaît deux antigènes différents, chacun exprimé sur une population de cellules distincte de l'autre, et peut lier entre elles deux populations différentes de cellules (par exemple, les cellules T « engagées »). L'anticorps bispécifique de la liaison cis cible deux antigènes exprimés sur la même cellule, permettant une activation préférentielle des types souhaités de cellules immunitaires tout en minimisant l'activation des autres cellules (Segués A. et al. [International Review of Cell and Molecular Biology](#) 2022).

tumeurs hématologiques comme la Leucémie Aiguë Lymphoblastique. Dans le cadre de cet accord, le MSK conduira la recherche, le développement et les activités de commercialisation puis ultérieurement, partagera des revenus potentiels avec OSE Immunotherapeutics.

Développement du portefeuille clinique

OSE-127 (Lusvertikimab)

En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

Le 24 juillet, la Société a annoncé des résultats positifs d'efficacité de lusvertikimab dans l'essai clinique de phase 2 pour le traitement de la rectocolite hémorragique. En effet, lusvertikimab démontre une efficacité significative lors de la phase d'induction de 10 semaines de traitement dans l'étude randomisée en double aveugle de phase 2 CotiKiS. Son profil de sécurité et de tolérance est favorable dans l'ensemble de la population de patients pour les deux doses testées et pendant la phase de traitement d'extension en ouvert. Il s'agit donc de la première étude d'efficacité positive d'un anticorps anti-IL7R ouvrant la voie pour le futur développement d'un potentiel « First-in-Class » antagoniste de l'Interleukine-7.

Le 4 novembre 2024, la Société a présenté de nouveaux résultats complémentaires de son étude CotiKiS et notamment :

- Des résultats positifs très favorables sur les critères secondaires principaux, montrant un taux significativement élevé de rémission endoscopique et clinique ;
- Pour toutes les doses et dans tous les groupes de patients, lusvertikimab a démontré un profil favorable de tolérance et de sécurité pendant la période d'induction et pendant les 24 semaines supplémentaires d'extension du traitement (34 semaines au total) sans signal de sécurité spécifique identifié.

En décembre 2024, la Société a annoncé que les résultats d'induction de phase 2a seraient présentés au 20ème congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization), présentation sélectionnée parmi les Top 10 des présentations du congrès.

Le 1er juillet, la Société a également annoncé la publication dans 'Blood' d'un article sur les dernières données précliniques d'efficacité de l'utilisation de son antagoniste du récepteur à l'IL-7 (IL-7R), lusvertikimab (OSE-127), dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique à cellules précurseurs B et T (LAL-B et -T). 'Blood' est une revue scientifique à Comité de lecture publiée par l'American Society of Hematology.

Ces travaux sur des modèles in vivo de xénogreffes avec des cellules issues de patients (modèles PDX, Patient- Derived Xenograft) ont permis d'évaluer le potentiel thérapeutique du Lusvertikimab pour cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée de l'IL-7R chez 85 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B ou à cellules T (LAL-B-T).

TEDOPI®

En mars 2024, la Société a obtenu un financement non dilutif de 8,4 millions d'euros dans le cadre de l'appel à projets « i-Démo » du plan France 2030 opéré par Bpifrance pour le compte de l'État, dont l'objectif est le développement d'entreprises industrielles et de services sur les marchés porteurs, créateurs de valeur et de compétitivité pour notre économie et contribuant aux transitions énergétique, écologique et numérique. Ce soutien s'applique de l'étude de faisabilité technique à la commercialisation. L'encaissement d'une partie des fonds est intervenu lors du second semestre 2024.

Le 10 septembre 2024, la Société a annoncé le lancement international d'Artemia, l'étude de Phase 3 d'enregistrement du vaccin thérapeutique Tedopi® en deuxième ligne de traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Cette annonce fait suite à l'approbation des autorités réglementaires de 14 pays dont les Etats-Unis, le Canada, l'Europe et le Royaume-Uni.

En décembre, la Société a fait un point clinique sur les avancées cliniques positives de son vaccin Tedopi® :

- ARTEMIA : Protocole de l'essai clinique approuvé au niveau mondial. Une majorité de pays ouverts et de sites activés, la totalité prévue au premier semestre 2025. Premiers patients inclus dans cette étude internationale de Phase 3 d'enregistrement de Tedopi® en monothérapie en deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).
- TEDOVA : Fin du recrutement des patientes dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en monothérapie ou en combinaison avec Keytruda® dans le cancer de l'ovaire ; étude promue et menée par le groupe français de cliniciens en oncologie ARCAGY-GINECO. Résultats attendus au deuxième trimestre 2026.
- CombiTED : Fin du recrutement des patients dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en combinaison avec Opdivo® en deuxième ligne de traitement du CPNPC prévue au premier trimestre 2025 ; étude promue et menée par la fondation italienne FoRT. Résultats attendus au deuxième semestre 2026.
- TEDOPaM : Fin du recrutement des patients dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en combinaison avec une chimiothérapie dans l'adénocarcinome pancréatique avancé ou métastatique l'année dernière ; étude promue et menée par le groupe français de cliniciens en oncologie GERCOR. Résultats attendus au premier semestre 2025.

BI 765063

Le 3 juillet 2024, la Société et Boehringer Ingelheim ont annoncé que Boehringer Ingelheim allait poursuivre l'avancée vers la prochaine phase de développement clinique de leur programme first-in-class SIRPα en immuno-oncologie. Boehringer Ingelheim poursuivra ce programme avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera maintenant évalué dans une étude de Phase 1b.

OSE-279

Des résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance de l'essai de phase 1/2 d'OSE-279 évalué dans les tumeurs solides ont été présentés au congrès de *ESMO Targeted Anticancer Therapies* qui s'est tenu à Paris en février 2023.

PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104)

En juin 2024, la Société et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont présenté une analyse positive de l'essai clinique de Phase 1/2 évaluant l'immunothérapie FR104/VEL-101 en transplantation rénale lors du congrès « American Transplant Congress ».

Développement du portefeuille préclinique

En octobre et novembre 2024, la Société a présenté lors de 3 congrès internationaux (Festival of Biologics à Bâle, 16ème Protein & Antibody Engineering Summit (PEGS) Europe Summit à Barcelone et Antibody Therapeutics Xchange à Bruxelles),

une nouvelle technologie bispécifique de « Cis-Démasquage¹⁰ » pour la conception de médicaments à base de cytokines avec un indice thérapeutique amélioré.

Gouvernance

Conseil d'Administration

M. Alexandre Lebeau et Mme Elsy Boglioli ont démissionné de leurs fonctions respectivement en février et mars 2024 pour convenance personnelle.

Lors de l'Assemblée Générale du 19 juin 2024, les actionnaires ont approuvé la nomination de quatre nouveaux administrateurs indépendants : Marc Dechamps, Martine George, Markus Goebel et Cécile Nguyen-Cluzel qui apportent à la Société leur grande expérience du leadership dans l'industrie biopharmaceutique et renforcent les compétences clés du Conseil d'administration. Le nouveau Conseil a nommé Didier Hoch en tant que Président du Conseil, qui succède à Dominique Costantini qui n'a pas souhaité renouveler son mandat d'administrateur.

Comité de Direction

En décembre 2024, la société a annoncé le renforcement de son équipe de direction et de son Comité exécutif avec deux nouvelles nominations. Fiona Olivier a été nommée Chief Corporate Affairs & Investor Relations Officer et a rejoint le Comité exécutif d'OSE Immunotherapeutics. Aurore Morello, Directrice de la Recherche et des Programmes de R&D rejoint également le Comité exécutif. Toutes deux rapportent directement à Nicolas Poirier, Directeur général, leur nomination prenant effet immédiatement.

ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS A COMPTER DE LA CLÔTURE

Partenariats stratégiques

En janvier 2025, OSE Immunotherapeutics et Scientia Lab, une société de deep tech leader de l'immunologie de précision alimentée par l'Intelligence Artificielle (IA), ont annoncé une collaboration stratégique visant à utiliser la plateforme d'IA avancée de modélisation des maladies inflammatoires de Scientia Lab pour identifier des marqueurs prédictifs de l'efficacité de traitements d'immunothérapie.

Remboursement anticipé partiel de la Tranche A de l'emprunt BEI

Le 10 janvier 2025, la société a procédé à un remboursement partiel anticipé de la Tranche A de la dette BEI pour un montant de 3 millions d'euros.

Gouvernance

Comité de Direction

En janvier 2025, la Société a annoncé la nomination du Dr. Sonya Montgomery au poste de Chief Development Officer. Sonya fera partie du Comité exécutif d'OSE Immunotherapeutics dans le cadre d'une approche stratégique visant à renforcer les capacités de développement de la Société.

Le Dr. Sonya Montgomery bénéficie de plus de 20 ans d'expérience dans la direction de stratégies de recherche et développement menée au sein de grandes sociétés des sciences de la vie. Elle supervisera les activités de développement des actifs clés de la Société et de développement stratégique du portefeuille de produits précliniques et cliniques, et la coordination des activités de développement entre les équipes de fabrication, d'approvisionnement, de développement translationnel et biomarqueurs, ainsi que des alliances pharmaceutiques et des activités médico-marketing.

Développement du portefeuille clinique

OSE-127 (Lusvertikimab)

En janvier 2025, la Société a annoncé présenter trois abstracts scientifiques sur Lusvertikimab, antagoniste de l'IL-7 récepteur en développement clinique dans la rectocolite hémorragique, en présentation orale plénière, présentation orale digitale et poster au 20ème congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) qui s'est tenu du 19 au 22 février 2025 à Berlin.

En février 2025, la Société a présenté des données précliniques positives sur la combinaison de l'anti-IL-7 récepteur (IL-7R) avec des anticorps monoclonaux (mAb) anti-IL-12/23 dans la colite chronique, au 20ème congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) qui s'est tenu du 19 au 22 février 2025.

BI 765063 & BI770371

Boeringher Ingelheim a annoncé en janvier 2025, lors de sa revue de portefeuille le lancement d'une étude de phase 2 pour les patients atteints de cirrhose du foie causée par la MASH.

TEDOPI

En mars 2025, OSE Immunotherapeutics et le groupe GERCOR ont annoncé que l'étude TEDOPaM (essai GERCOR D17-01 PRODIGE 63) avait atteint son objectif principal. Cet essai clinique de Phase 2, promu et mené par le groupe de cliniciens en oncologie GERCOR, évalue Tedopi®, un vaccin thérapeutique contre le cancer « off-the-shelf » à base de néo-épitopes, dans l'adénocarcinome pancréatique (ADCP) avancé ou métastatique.

Accord Vester

Dans le cadre du contrat de financement signé avec Vester Finance, il reste à ce jour 880 000 bons de souscription d'actions (BSA) exerçables. Conformément à l'avenant signé le 26 mars 2025, Vester Finance dispose de la possibilité d'exercer ces BSA dans les mêmes conditions contractuelles jusqu'au 26 mars 2026.

Actions gratuites

Le 27 janvier 2025, le Directeur Général a attribué 226 700 actions gratuites aux salariés non-mandataires sociaux, dans le cadre du plan d'un maximum de 250 000 actions gratuites autorisé par le Conseil d'administration en date du 4 décembre 2024.

Règles et méthodes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables 2017-03 du 03 novembre 2017 modifiant le règlement ANC n°2014-03 modifié par les règlements suivants relatifs au Plan Comptable Général.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- Continuité de l'exploitation,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- Indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

Méthode des coûts historiques

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Informations relatives aux opérations inscrites au bilan et compte de résultat

Ne sont mentionnées dans l'annexe que les informations à caractère significatif.

Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'Administration compte tenu des éléments suivants :

- La trésorerie et équivalent de trésorerie disponible au 31 Décembre 2024 qui s'élève à 63,9 millions d'euros ;
- Le financement du CIR 2024 d'un montant de 5,3 millions d'euros ;

Immobilisations incorporelles

Le fonds commercial est évalué au coût d'acquisition (hors droits de mutation, honoraires, ou commissions et frais d'actes, liés à l'acquisition).

Il ne fait l'objet d'aucun amortissement.

Une dépréciation est pratiquée lorsque la valeur actuelle est inférieure à la valeur comptable.

Les résultats des tests de dépréciation sont présentés ci-dessous dans les notes relatives aux immobilisations incorporelles.

Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Amortissements

Ils sont calculés, en fonction de la durée d'utilisation prévue, suivant le mode linéaire.

• Site internet, licences et logiciels	3 ans,
• Agencements et aménagements des constructions	6 à 9 ans,
• Matériel et outillage industriel	3 à 15 ans,
• Matériel de bureau et informatique	3 ans,
• Mobilier	10 ans.

Immobilisations financières

Titres de participation

Le poste titres de participation enregistre la valeur d'acquisition des titres détenus par la société dans les sociétés dont elle assure le contrôle ou dans lesquelles elle exerce une influence, directement ou indirectement.

La valeur nette comptable des « titres de participation » est leur coût d'acquisition ou d'apport à leur date d'entrée dans le patrimoine de la Société.

À toute autre date que leur date d'entrée, les titres de participation sont évalués à leur valeur d'usage pour la société déterminée notamment en fonction de critères fondés sur la rentabilité, les perspectives de développement et le patrimoine détenu.

Dans le cas où leur valeur nette comptable est supérieure à leur valeur actuelle, une dépréciation est constituée pour la différence.

Les résultats des tests de dépréciation sont présentés ci-dessous dans les notes relatives aux immobilisations financières.

Actions propres et contrat de liquidité

Les opérations relatives au contrat de liquidité que la Société a conclu avec un intermédiaire financier sont comptabilisées en conformité avec l'Avis CU CNC n° 98-D et avec le Bulletin CNCC n° 137 - mars 2005, à savoir :

- Les actions propres détenues sont comptabilisées au compte 277 « Actions propres ».

Une dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen de bourse du dernier mois de l'exercice si celui-ci est inférieur au coût d'achat.

Pour la détermination du résultat de cession, la méthode « premier entré – premier sorti » est appliquée.

- Les espèces versées à l'intermédiaire et non encore utilisées sont inscrites au compte 276 : « Autres créances immobilisées ».

Autres immobilisations financières

Les prêts, dépôts et autres immobilisations financières sont évalués à leur valeur nominale. Ils sont dépréciés lorsque leur valeur actuelle est inférieure à leur valeur comptable.

Frais de recherche et développement

Les dépenses de recherche supportées en vue d'acquérir une compréhension et des connaissances scientifiques ou techniques nouvelles sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les activités de développement impliquent l'existence d'un plan ou d'un modèle en vue de la production de produits et procédés nouveaux ou substantiellement améliorés.

Au 31 décembre 2024, les frais de recherche et développement se sont élevés à 33 051 K€. Ces dépenses de recherche sont systématiquement reconnues en charges selon l'avancement des traitements. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou par les calendriers de réalisation prévus aux contrats, la Direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche et régularise, le cas échéant, les charges de l'exercice.

Certaines dépenses de recherche et développement de la société ouvrent droit à un crédit d'impôt recherche. Ce dernier constitue pour l'exercice concerné un produit imputé en réduction de la charge d'impôt sur les sociétés.

Le crédit d'impôt recherche 2024 s'élève à 5 302 K€.

Valeurs mobilières de placement

La valeur brute est constituée par le coût d'acquisition (hors droits de mutation, honoraires, ou commissions et frais d'actes, liés à l'acquisition).

Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à cette valeur, une dépréciation est constituée du montant de la différence.

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Charges constatées d'avance

Au 31 décembre 2024, le poste charges constatées d'avance s'élève à 2 287 K€. Il est principalement constitué de sous-traitance pour 1 948 K€ au titre de l'avancement des dépenses engagées lié aux différents contrats de recherche signés et 339 K€ d'autres charges d'exploitation.

Produits constatés d'avance et produits à recevoir

Au 31 décembre 2024, la société OSE Immunotherapeutics a constaté un produit constaté d'avance de 2 034 K€ et un produit à recevoir de 374 K€ au titre de l'avancement des dépenses engagées, liés aux différents contrats de subventions et de recherche signés.

Engagements de départ à la retraite

A leur départ, les employés de la société perçoivent une indemnité conformément à la loi et aux dispositions de la convention collective applicable.

Conformément aux recommandations 2003-R01 du CNC et 2013-02 de l'ANC, la société a adopté la méthode préférentielle de provisionnement des engagements de départ à la retraite dans ses comptes sociaux.

Fin 2021, l'ANC a modifié cette recommandation en introduisant un choix de méthodes pour la répartition des droits à prestation pour les régimes à prestations définies conditionnant l'octroi d'une prestation à la fois en fonction de l'ancienneté, pour un montant maximal plafonné et au fait qu'un membre du personnel soit employé par l'entité lorsqu'il atteint l'âge de la retraite. Ces nouvelles dispositions entrent en vigueur pour l'exercice ouvert à la date de publication de cette recommandation modifiée. La méthode retenue pour la comptabilisation des écarts actuariels est la comptabilisation immédiate et intégrale au résultat.

L'estimation des engagements de départ à la retraite s'effectue de façon rétrospective prorata temporis (droits individuels acquis au jour du départ à la retraite, proratisés à la date du calcul) sur la base d'une hypothèse de départ à l'initiative du salarié à l'âge de 64 ans en tenant compte des éléments suivants :

- Paramètres propres à chacun des salariés de la société (âge à la clôture, ancienneté, statut, taux de mortalité et salaire brut annuel),
- Données spécifiques à la société (convention collective, hypothèse de progression de la masse salariale, taux de rotation prévisionnel du personnel et taux de charges sociales),
- Taux d'actualisation retenu à 3.35 % (recommandé par la norme IAS19).

Les montants éventuellement couverts par une assurance spécifique sont mentionnés en engagements reçus.

Au 31 décembre 2024, la provision s'élève à 415 K€.

Notion de résultat courant et exceptionnel

Les éléments des activités ordinaires, même exceptionnels par leur fréquence ou leur montant, sont compris dans le résultat courant. Seuls les éléments ne se rapportant pas aux activités ordinaires de l'entreprise ont été comptabilisés dans le résultat exceptionnel.

Déficits reportables

Le montant total des déficits fiscaux reportables sur les exercices suivants s'élève à 102 080 638 euros au 31 décembre 2024. Ils sont constitués de :

- 52 356 519 euros reportables sur le résultat de droit commun ;
- 49 724 119 euros de déficits reportables sur les futurs résultats bénéficiaires des différents actifs développés ;

Opérations en devises

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contrevaletur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contrevaletur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en "écart de conversion".

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques, en totalité ou partiellement.

Provisions

Des provisions sont constituées lorsque, à la clôture de l'exercice, il existe une obligation de la société à l'égard d'un tiers dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci.

Cette obligation peut être d'ordre légal, réglementaire, contractuel ou découler des pratiques de la société.

L'estimation du montant des provisions correspond à la sortie de ressources qu'il est probable que la société devra supporter pour éteindre son obligation.

Notes relatives à certains postes de bilan

Immobilisations Incorporelles :

En milliers d'euros	Ouverture	Augmentation	Diminution	Clôture
Fonds commercial	42 734	-	-	42 734
Total	42 734	-	-	42 734

En 2016, à la suite de l'acquisition d'Effimune, la société a valorisé deux molécules FR104 et OSE-127. L'évaluation de ces molécules avait été effectuée sur la base d'estimation de flux futurs de trésorerie.

Les tests de dépréciation sont réalisés à minima une fois par an sur les immobilisations à durée indéfinie et non amortissables.

Dans le cadre de la signature d'un accord de licence mondiale avec Veloxis Pharmaceuticals, la société a cédé les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser la molécule FR104 en transplantation, toute indication confondue.

Immobilisations Financières :

Les immobilisations financières sont constituées de titres de participation pour 50 001 K€, de dépôts et cautionnements pour 1 021 K€ et d'un contrat de liquidité pour 651 K€.

Titres de participation

Les titres de participation sont constitués des titres d'OPI, OSE Pharma International, pour 50 000 K€ et des titres d'OSE Immunotherapeutics Inc. pour 1 K€.

OPI, filiale à 100% d'OSE Immunotherapeutics, est une société de droit suisse créée en février 2012 qui possède les droits sur le produit Tedopi® (OSE-2101) et qui ne possède pas d'autres molécules que OSE-2101.

Au 31 décembre 2024, nous avons réalisé un test de dépréciation pour la molécule OSE-2101. L'évaluation de la valeur actuelle a été effectuée selon la méthode d'actualisation des flux futurs de trésorerie (DCF), dont voici les principales hypothèses utilisées :

- Les flux de trésorerie futurs actualisés sont issus des plans d'activité établis par la direction sur un horizon de 9 ans (sans calcul de la valeur terminale) ;
- Taux d'actualisation à 15% : ce taux d'actualisation est un taux après impôt appliqué à des flux de trésorerie après impôt ;
- Probabilités de réussite utilisées en phase avec les probabilités de réussite généralement observées dans le domaine de l'oncologie ;
- Taux d'imposition à 13,99 %.

Nous avons procédé aux tests de sensibilité suivants, dont aucun ne conduit à une dépréciation de la valeur nette comptable de cette molécule :

- Taux d'actualisation : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle situé de 14% à 16% avec un impact respectif de moins 37 et 54 millions d'euros ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de cette molécule ;
- Probabilité de réussite : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 10% ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de cette molécule ;

Contrat de liquidité et actions propres

Au 31 décembre 2024, le contrat se répartit ainsi :

- Liquidités : 333 K€
- Actions propres : 318 K€

Variation des actions propres :

Nombre d'actions propres	
Détenues au 01/01/2024	64 496
Acquises au cours de l'exercice	327 353
Vendues au cours de l'exercice	349 392
Détenues au 31/12/2024	42 457

Les actions propres font l'objet d'une provision pour dépréciation pour 0,4 K€, soit une reprise de la dépréciation sur l'exercice à hauteur de 13,5 K€ :

Nom de l'intermédiaire	Nombre de titres	Prix de revient	Valorisation historique	Cours moyen 12/2024	Valorisation à la clôture	Moins value Latente
Invest Securities	42 457	7,49 €	318 091	7,48 €	317 706	- 386

Capital autorisé, valeurs mobilières donnant accès au capital, engagements d'augmentation de capital :

Date	Nombre de titres	Capital en €	Primes d'émission, de fusion, d'apport en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Total des capitaux propres en €
Au 31 décembre 2020		3 596 608	132 170 341	2 977 314	17 983 038	0,20	105 107 207
Juin	Augmentation de capital – BSA	10 400	246 300	52 000	18 035 038	0,20	
Juin	Augmentation de capital – actions gratuites	50 000	- 50 000	250 000	18 285 038	0,20	
Juillet	Souscription de BSA		8 500		18 285 038	0,20	
Décembre	Augmentation de capital – actions gratuites	48 473	- 48 473	242 363	18 527 401	0,20	
Au 31 décembre 2021		3 705 480	132 326 669	544 363	18 527 401	0,20	93 365 590
Novembre	Souscription de BSA		5 500		18 527 401	0,20	
Au 31 décembre 2022		3 705 480	132 332 169	-	18 527 401	0,20	79 231 655
Mars	Augmentation de capital – actions gratuites	74 740	- 74 740	373 700	18 901 101	0,20	
Mai	Souscription de BSA		300 000		18 901 101	0,20	
Juillet	Augmentation de capital – BSA	28 000	158 654	140 000	19 041 101	0,20	
Septembre	Souscription de BSA		90		19 041 101	0,20	
Septembre	Augmentation de capital – BSPCE	2 000	33 800	10 000	19 051 101	0,20	
Septembre	Augmentation de capital – BSA	520 000	10 578 500	2 600 000	21 651 101	0,20	
Au 31 décembre 2023		4 330 220	143 328 473	3 123 700	21 651 101	0,20	70 539 013
Janvier	Augmentation de capital – actions gratuites	23 335	- 23 335	116 676	21 767 777	0,20	
Juin	Augmentation de capital – BSPCE	12 000	202 500	60 000	21 827 777	0,20	
Décembre	Augmentation de capital – BSA et BSPCE	22 000	920 500	110 000	21 937 777	0,20	
Au 31 décembre 2024		4 387 555	144 428 138	286 676	21 937 777	0,20	115 627 842

Bons de souscription d'actions (BSA), BSPCE et actions gratuites

La société a émis les plans de bons de (BSA) et BSPCE suivants :

Souscription lors de l'exercice																		Total souscrit au 31/12/2024
Type	Date de création	Prix d'exercice	Période souscription	Total créé	2013 et antérieurs	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024		
BSA et BSPCE																		
BSA 2012	29/11/2013	1,00 €	29/11/2013 - 28/02/2014	40 000	17 000	23 000											40 000	
BSA 1 2014	02/06/2014	8,00 €	02/06/2014 - 30/06/2014	118 649		118 649											118 649	
BSA 2 2014	01/07/2014	8,00 €	01/07/2014 - 16/07/2014	33 333		33 333											33 333	
BSA 3 2014	27/03/2015	8,00 €	27/03/2015 - 30/09/2016	120 000			100 000	19 000									119 000	
BSA 4 2014	27/03/2015	8,00 €	non déterminé	125 000			36 744	88 256									125 000	
BSA 5 2014	27/03/2015	8,00 €	01/04/2016 - 01/10/2016	25 000				25 000									25 000	
BSA 6 2014	27/03/2015	8,00 €	01/04/2017 - 01/10/2017	10 000													-	
BSA 7 2014	01/12/2015	8,00 €	01/12/2015 - 30/09/2016	50 000				39 000									39 000	
BSA 2016-2 EFFMUNE	29/10/2016	5,80 €	08/12/2016 - 01/12/2016	23 620	23 620												23 620	
BSA 2014-2 EFFMUNE	01/07/2014	7,00 €	01/07/2014 - 30/06/2019	30 700				30 700									80 700	
BSA 2014-1 EFFMUNE	25/11/2014	7,00 €	25/11/2014 - 24/11/2019	3 500				3 500									3 500	
BSA 2015	27/03/2015	10,80 €	27/03/2015 - 30/05/2015	136 222				136 222									136 222	
BSPCE 2015 1	27/03/2015	10,80 €	01/04/2017 - 01/10/2017	15 000													-	
BSPCE 2015 1	27/03/2015	10,80 €	01/04/2018 - 01/10/2018	25 000													-	
BSPCE 2015 1	27/03/2015	10,80 €	01/04/2019 - 01/10/2019	25 000													-	
BSPCE 2016	09/08/2016	6,84 €	09/08/2016 - 04/03/2018	12 162													12 162	
BSA 2016	13/12/2016	6,06 €	13/12/2016 - 31/12/2018	25 000													-	
BSPCE 2017	28/03/2017	6,59 €	28/03/2017 - 28/03/2018	4 098				4 098									4 098	
BSA 2017	18/07/2017	4,65 €	18/07/2017 - 17/07/2021	52 000					30 000	12 000							42 000	
BSPCE 2018	13/06/2018	4,17 €	13/06/2018 - 13/06/2023	25 800						25 800							25 800	
BSA 2018	13/06/2018	4,17 €	13/06/2018 - 13/06/2023	42 850													-	
BSPCE 2019	26/06/2019	3,58 €	26/06/2019 - 26/06/2024	60 000													60 000	
BSPCE 2020	17/06/2020	5,14 €	17/06/2020 - 17/06/2025	70 000													70 000	
BSA 2021	12/02/2021	A déterminer	01/06/2025 - 01/06/2033	850 000									70 000				850 000	
BSPCE 2021	24/06/2021	11,05 €	24/06/2021 - 24/06/2026	80 000										850 000			80 000	
BSPCE 2022	13/07/2022	A déterminer	non déterminé	60 000											60 000		60 000	
BSA 2022	23/11/2022	A déterminer	non déterminé	550 000											550 000		550 000	
BSA 2023	07/02/2023	A déterminer	non déterminé	3 700 000												2 740 000	2 740 000	
BSPCE 2024	19/06/2024	7,56 €	non déterminé	80 000													80 000	
Total BSA et BSPCE				6 393 034	40 620	174 982	272 866	208 618	34 098	37 900	60 000	70 000	930 000	610 000	2 740 000	80 000	5 259 184	

La Société a émis les plans d'actions gratuites suivants :

Type	Date d'attribution	Nombre d'actions attribuées	Juste valeur de l'action à la date d'attribution	Période d'acquisition	Conditions
AGA 2022-3	06-déc-22	116 676	7,0 €	1 an	Présence et performance
AGA 2023	23-janv-24	11 107	3,78 €	1 an	Présence
AGA 2024-1	23-janv-24	161 800	3,78 €	1 an	Présence
AGA 2024-2	23-janv-24	217 678	3,78 €	1 an	Présence
AGA 2024-3	16-avr-24	29 400	4,62 €	1 an	Présence
AGA 2024-4	19 juin-24	20 600	6,07 €	1 an	Présence
AGA 2024-5	19 juin-24	75 000	6,07 €	1 an	Présence
AGA 2024-6	4 déc-24	8 349	7,42 €	1 an	Présence
AGA 2024-7	4 déc-24	10 000	7,42 €	1 an	Présence
AGA 2024-8	4 déc-24	219 970	7,42 €	1 an	Présence
Au 31 décembre 2024		870 580			

L'attribution des actions gratuites est assortie d'une condition de présence.

Le tableau ci-dessous précise les hypothèses utilisées pour la valorisation des plans de BSA/BSPCE mis en place au titre des exercices précédents :

	BSA 2017	BSA 2018	BSPCE 2018	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2021
Date AG de mise en place du plan	31/05/2016	14/06/2017	14/06/2017	13/06/2018	26/06/2019	24/06/2021
Nombre d'options autorisées	52 000	42 850	25 900	60 000	70 000	80 000
Prix de souscription	0,60 €	0,70 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Date de souscription	18/07/2017	13/06/2018	13/06/2018	26/06/2019	17/06/2020	24/06/2021
Exercibilité des BSA/BSPCE - « Vesting »	Dès souscription	Dès souscription	Dès souscription	Dès souscription	Dès souscription	Dès souscription
Prix d'exercice	4,65 € / action	4,17 € / action	4,17 € / action	3,58 € / action	6,14 € / action	11,05 € / action
Type d'option	Américaine	Américaine	Américaine	Américaine	Américaine	Américaine
Cours spot	4,05 €	4,09 €	4,09 €	3,52 €	6,16 €	11,32 €
Maturité	4 ans	5 ans	5 ans	5 ans	5 ans	5 ans
Volatilité	46,98 %	47,08 %	47,08 %	44,67 %	50,05 %	53,94 %
Taux d'intérêt EUR	0,1494 %	0,3812 %	0,3812 %	-0,2062 %	-0,3107 %	-0,2509 %
Rendement des dividendes	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA / BSPCE	1,30	1,64	1,64	1,32	2,59	5,17
Nombre d'actions souscrites	42 000	0	25 900	60 000	70 000	80 000
Prix de souscription	0,60	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00
Nombre d'actions exercées	42 000	-	-	-	10 000	
Nombre d'actions souscrites	17/07/2021	13/06/2023	13/06/2023	26/06/2024	17/06/2025	24/06/2026
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune

	BSPCE 2022	BSA 2022	BSPCE 2023
Date AG de mise en place du plan	23/06/2022	13/07/2022	22/06/2023
Nombre d'options autorisées	80 000	60 000	80 000
Prix de souscription	0	0,70 €	0,00 €
Date de souscription	23/06/2022		22/06/2023
Exercabilité des BSA/BSPCE - « Vesting »	Dès souscription	Dès souscription	Dès souscription
Prix d'exercice	6,63 € / action	6,25 € / action	3,57 € / action
Type d'option	Américaine	Américaine	Américaine
Cours spot	6,64 €	6,23 €	3,57 €
Maturité	5 ans	5 ans	5 ans
Volatilité	58,87 %	55,17 %	60,29 %
Taux d'intérêt EUR	1,9422 %	1,5951 %	3,2948 %
Rendement des dividendes	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA / BSPCE	3,42	3,01	1,84
Nombre d'actions souscrites	80 000	60 000	80 000
Prix de souscription	0,00	0,70	0,00
Nombre d'actions exercées			
Nombre d'actions souscrites	23/06/2027	13/07/2027	22/06/2028
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune

Au cours de l'exercice 2024, la société a mis en place le plan décrit ci-après :

- Le Conseil d'administration a décidé d'émettre un total de 80.000 BSPCE 2024, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 19 juin 2024.

	BSPCE 2024
Date AG de mise en place du plan	19/06/2024
Nombre d'options autorisées	80 000
Prix de souscription	0,00 €
Date de souscription	16/06/2024
Exercabilité des BSA/BSPCE - « Vesting »	Dès souscription
Prix d'exercice	7,56 € / action
Type d'option	Américaine
Maturité	5 ans
Volatilité	65,00 %
Taux d'intérêt EUR	2,62 %
Rendement des dividendes	0%
Juste valeur estimée par BSA / BSPCE	2,35
Nombre d'actions souscrites	80 000
Prix de souscription	0,00 €
Nombre d'actions exercées	
Nombre d'actions souscrites	16/09/2029
Période d'acquisition	aucune

Avances conditionnées :

Les dettes financières au passif du bilan correspondent à :

a) Une avance remboursable, accordée par l'organisme de financement BPI France, suite à la signature d'une convention de financement du programme de recherche EFFIMAB d'un montant total de 5 263 850 €, sous réserve d'en justifier les dépenses pour un montant total de 10 527 700 €.

Il s'agit d'une avance remboursable selon des critères de succès ou d'échec techniques du programme concerné. La société remboursera 6 198 257 euros à compter du 31 décembre 2024, sauf en cas d'échec du programme.

Au 31 décembre 2024, OSE Immunotherapeutics a perçu 4 473 849 € d'avance remboursable ; aucun remboursement n'a été effectué.

b) Une avance remboursable, accordée par l'organisme de financement BPI France, suite à la signature d'une convention de financement du programme de recherche EFFICLIN d'un montant total de 9 196 943 € (dont 1 090 753 € sous forme de subvention et 8 106 184 € sous forme d'avance), sous réserve d'en justifier les dépenses pour un montant total de 15 328 239 €.

Il s'agit d'une avance remboursable selon des critères de succès ou d'échec techniques du programme concerné. La société remboursera 9 850 000 euros à compter du 30 juin 2024, sauf en cas d'échec du programme.

Au 31 décembre 2024, OSE Immunotherapeutics a perçu 6 044 000 € d'avance remboursable. Par ailleurs, BPI France a constaté un indu d'un montant de 520 806 € en fin de programme. Cet indu a été intégralement remboursé sur l'exercice 2024.

c) Une avance remboursable, accordée par l'organisme de financement BPI France, suite à la signature d'une convention de financement du programme de recherche COVEPIT 1 d'un montant total de 5 187 918 € (dont 1 556 376 € sous forme de subvention et 3 631 542 € sous forme d'avance), sous réserve d'en justifier les dépenses pour un montant total de 6 484 898 €.

Il s'agit d'une avance remboursable selon des critères de succès ou d'échec techniques du programme concerné. La société remboursera 3 755 272 euros à compter du 31 décembre 2024, sauf en cas d'échec du programme.

En date du 17 janvier 2023, il a été prononcé un constat d'échec du projet selon les modalités suivantes :

- Remboursement partiel de l'avance récupérable à hauteur de 339 501 € avec une actualisation, à rembourser sur deux ans, à partir de juin 2025 ;
- Abandon de créance d'un montant de 1 923 841 €, comptabilisé en produit exceptionnel.

Au 31 décembre 2024, OSE Immunotherapeutics conserve 356 121 € d'avance remboursable ; les remboursements étant échelonnés sur les années 2025 à 2027.

d) Une avance remboursable, accordée par l'organisme de financement BPI France, suite à la signature d'une convention de financement du programme de recherche I DEMO TEDOPI d'un montant total de 8 426 562 €, sous réserve d'en justifier les dépenses pour un montant total de 24 075 892 €.

Il s'agit d'une avance remboursable selon des critères de succès ou d'échec techniques du programme concerné. La société remboursera 12 263 561 euros à compter du 31 décembre 2030, sauf en cas d'échec du programme.

Dettes financières :

Les dettes financières au passif du bilan correspondent à la signature, en mai 2020, d'un contrat non dilutif d'un montant de 7 millions d'euros sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE) mis en place dans le cadre de la pandémie COVID-19, avec un groupe de banques françaises.

De plus, en février 2021, la société a signé avec la BEI un contrat de prêt de 25M€ qui sera disponible en 3 tranches selon des critères définis au contrat. La première tranche de 10M€ non-assortie de condition a été versée début juillet 2021. La seconde tranche de 10M€ a été versée en novembre 2022.

Ce prêt est assorti d'un taux d'intérêt fixe de 5 % annuel et payé annuellement, sur une maturité de cinq ans (chaque tirage est traité séparément en termes de maturité). Le remboursement de chaque tranche se fera donc à l'issue d'une période de cinq ans après la date de décaissement de ladite tranche.

De plus, la société, pour étendre sa visibilité financière, a pu assurer plusieurs lignes de financement au cours du premier semestre 2023 du fait des incertitudes pesant sur les marchés financiers.

Elle a pu obtenir des prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros (dont 0,6 m€ faisant l'objet d'une condition suspensive au 30 juin 2023, levée en septembre 2023) du fait du soutien collectif de la Région Pays de la Loire, de BPI France et de son pool bancaire, le CIC, le Crédit Mutuel et BNP, permettant de financer ses programmes de R&D. Le prêt BFR BNP n'a pas été utilisé à la date de clôture.

Ces prêts ont un taux d'intérêt variant de 2 à 4 % et un échéancier de remboursement de 3 à 7 ans.

Notes relatives à certains postes du compte de résultat

Informations requises par l'article R.123-198 - 9° du code de commerce :

Le montant total des honoraires du commissaire aux comptes figurant au compte de résultat de l'exercice 2024 s'élève à 257 750 € hors taxes pour le cabinet Ernst & Young et 49 750 € hors taxes pour le cabinet RBB Business Advisors au titre du contrôle légal des comptes et 0 € hors taxes au titre des conseils et prestations de services entrant dans les diligences directement liées à la mission du contrôle légal des comptes.

Produits d'exploitation :

A ce jour les produits d'exploitation de la société correspondent essentiellement aux revenus générés par les accords de licence avec les industries pharmaceutiques. Ces contrats incluent diverses composantes tels que :

- Les montants facturables à la signature (upfront), puis des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires (milestones).
- La refacturation forfaitaire de dépenses engagées (tels que les frais de recherches et développement, ou des dépenses de propriété intellectuelle).

Comptablement :

- Lorsque la société a transféré la licence à un industriel pharmaceutique et n'a pas d'engagements de développements futurs :
 - o Les montants facturables au titre de la signature du contrat sont immédiatement enregistrés en produits des redevances.
 - o Les montants facturables à franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en produits des redevances à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie.
- Lorsque la société n'a pas transféré l'ensemble des droits à un industriel pharmaceutique et est impliquée avec ce dernier dans les développements futurs, les montants facturables à franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en produits à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie.

Au cours de l'exercice 2024, les revenus d'exploitation se décomposent comme suit :

2024 (en milliers d'euros)	Produits d'exploitation	Factures à établir	Produits constatés d'avance
Contrat AbbVie			
Cession de l'IP	37 156		
Refacturation des frais de développement	6 078		1 897
Contrat BI – OSE172			
Cession de l'IP	25 300		
Refacturation des frais de développement	1 126	38	137
Contrat BI – OSE172			
Cession de l'IP	13 500		
Contrat Veloxis			
Prestations diverses	77		
Autres			
Prestations diverses	59		
Ventes de Flacons Tedopi dans le cadre de l'EAP (*)	240		
TOTAL	83 535	38	2 034

* EAP : Early Access to Medicinal Products (Autorisation d'accès compassionnel)

Les produits d'exploitation sont de 83 535 milliers d'euros et sont composés de :

- 43 233 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec AbbVie. Pour information, un montant de 1 897 milliers d'euros figure en produits constatés d'avance ;
- 26 426 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec Boehringer Ingelheim. Un montant de 38 milliers d'euros figure en FAE et un montant de 137 milliers d'euros figure en produits constatés d'avance ;
- 13 500 milliers d'euros liés à la cession d'un actif dans le cadre du second accord signé avec Boehringer Ingelheim.

Charges d'exploitation :

Les charges d'exploitation s'analysent comme suit :

en millier d'euros	31 déc. 2024	31 déc. 2023
Frais de recherche et développement	33 051	24 193
Frais généraux	6 789	6 147
Honoraires	1 806	1 247
TOTAL	41 646	31 586

Les frais de recherche et développement de l'exercice sont constitués de dépenses engagées pour la création et le développement des différentes molécules de la société OSE Immunotherapeutics.

Crédit d'impôt recherche :

Dans le cadre de son activité de recherche, la société a engagé des dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche et qui fait l'objet d'une demande auprès de l'administration fiscale pour un montant de 5 302 milliers d'euros comptabilisé à la clôture.

Résultat exceptionnel :

Les produits exceptionnels comprennent notamment la cession de l'actif auprès de Boehringer Ingelheim tel que décrit dans la partie sur les « Produits d'exploitation ».

Autres informations

Comptes consolidés :

En application de l'article L 233-16 du Code de commerce, la Société établit des comptes consolidés, en incluant les comptes de ses filiales OPI et OII suivant la méthode l'intégration globale.

Ces comptes sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS.

Une copie des états financiers consolidés peut être obtenue au siège social de la société OSE Immunotherapeutics.

Rémunérations des organes de direction :

Cette information n'est pas mentionnée dans la présente annexe, car elle conduirait indirectement à donner une rémunération individuelle.

Rémunérations versées aux administrateurs :

Le Conseil d'Administration a fixé le montant global des jetons de présence attribués aux administrateurs à raison de leur mandat d'administrateur de la Société au titre de l'exercice 2024. Les jetons de présence sont accordés suivant l'assiduité des membres.

Autres engagements :

Engagements reçus au titre de contrats de licence et de distribution le cas échéant

Dans le cadre d'accords de licence et de distribution, la société BOEHRINGER INGELHEIM, la société RAFA, la société CKD et la société VELOXIS se sont engagées à verser à la société :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes de développement et d'atteinte de chiffre d'affaires ;
- Des royalties lors de la commercialisation des produits.

Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec SELEXIS

Dans le cadre d'accords de licence commerciale signé avec la société SELEXIS, la société OSE IMMUNOTHERAPEUTICS s'est engagée à verser à la société SELEXIS :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par SELEXIS ;
- Des royalties ou milestones (sur option en fonction du niveau des ventes) lors de la commercialisation des produits.

Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec l'Inserm

Deux contrats d'exploitation ont été établis avec l'INSERM Nantes :

- En octobre 2011 pour le projet MD707, incluant le dépôt d'un brevet en copropriété ;
- En mars 2013 pour le projet FR104 incluant le dépôt d'un brevet en copropriété.

Ces contrats accordent les droits d'exploitations mondiaux sur la licence de brevet pour chacun des projets.

Pour FR104, OSE IMMUNOTHERAPEUTICS a signé avec VELOXIS un contrat de sous-licence, qui prévoit de verser des redevances calculées sur les revenus de sous-licences.

Autres engagements hors bilan

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Memopi® (dont TEDOPI) auprès de la société pharmaceutique Takeda, la Société s'est engagée à verser un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit puis des royalties limitées à un seul chiffre sur les ventes futures.

La société ne dispose pas d'autres engagements hors bilan à la clôture.

Liste des transactions effectuées avec des parties liées :

Aucune information n'est à fournir car les transactions entre parties liées visées à l'article R123-198 du Code de commerce ont été conclues à des conditions normales de marché ou effectuées avec des sociétés détenues en totalité, directement ou indirectement.

Engagements financiers

Engagements donnés (en euros)	Montant
Engagement de départ en retraite	414 759
Garantie de paiement de loyers au profit du CIC	307 480
Diverses cautions de garantie au profit du CIC	16 221
Diverses cautions de garantie au profit du CM	90 000
TOTAL	414 759

Engagements reçus (en euros)	Montant
Abandon de créances	
État : 90% des emprunt PGE et PGE Résilience ⁽¹⁾	3 335 774
BPI France : 70% des emprunts BFR ⁽²⁾	256 464
TOTAL	3 592 238

- (1) La société bénéficie d'une garantie de la part de l'État à hauteur de 90% du montant d'origine dans le cadre de ses emprunts PGE et PGE Résilience auprès de la BNP, du Crédit Mutuel (CM) et du CIC. Le capital restant dû au 31 décembre 2024 s'élève à 3 706 milliers d'euros.
- (2) La société bénéficie d'une garantie de BPI France à hauteur de 70% du montant d'origine dans le cadre de ses emprunts BFR (Besoins en Fonds de Roulement) auprès du Crédit Mutuel et du CIC. Le capital restant dû au 31 décembre 2024 s'élève à 366 milliers d'euros.

Fonds commercial

Eléments constitutif du fonds commercial (en euros)	Montant des éléments		Montant des dépréciations
	Achetés	Réévalués	
Fonds de commerce de la société EFFIMUNE (suite fusion du 31/05/2016)			
TOTAL	-	-	-

Liste des filiales

Filiales (en euros)	SA OSE PHARMA INTERNATIONAL	INC OSE IMMUNOTHERAPEUTICS
	4 rue de l'Athénée	185 alewife Brook Parkway STE 210
	1205 GENEVE	02138 CAMBRIDGE
Capital	83 001	1
Quote Part détenue	100 %	100 %
Valeur brute des titres	50 000 000	931
Valeur nette des titres	50 000 000	931
Prêts / Avances	1 319 540	40 063
Chiffre d'affaires	-	-
Résultat	-	-
Capitaux propres	-	-
Dividendes encaissés	-	-
Cautions	-	-

Liste des participations

Néant

État des immobilisations

En euros	Ouverture	Augmentation	Diminution	Clôture
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	42 925 930	2 443	-	42 928 373
Total Immobilisations incorporelles	42 925 930	2 443	-	42 928 373
Immobilisations corporelles				
Constructions sur sol d'autrui	314 906	1 624	-	316 531
Installations techniques, matériels et outillages indus.	1 444 448	51 935	-	1 496 383
Matériel de bureau et informatique, mobilier	222 959	20 849	2 640	241 168
Total Immobilisations corporelles	1 982 313	74 408	2 640	2 054 081
Immobilisations financières				
Autres participations	50 000 931	-	-	50 000 931
Autres titres immobilisés	277 843	2 233 867	2 193 618	318 092
Prêts et autres immobilisations financières	910 287	2 754 672	2 311 158	1 353 801
Total Immobilisations financières	51 189 060	4 988 539	4 504 776	51 672 823
TOTAL	96 097 304	5 065 390	4 507 416	96 655 277

État des amortissements

En euros	Ouverture	Augmentation	Diminution	Clôture
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	52 107	30 333	-	82 440
Total Immobilisations incorporelles	52 107	30 333	-	82 440
Immobilisations corporelles				
Constructions sur sol d'autrui	215 875	26 641	-	242 517
Installations techniques, matériels et outillages indus.	1 147 098	128 222	749	1 274 571
Matériel de bureau et informatique, mobilier	155 198	29 145	2 302	182 041
Total Immobilisations corporelles	1 518 171	184 008	3 051	1 699 128
TOTAL	1 570 279	214 341	3 051	1 781 568

État des provisions et dépréciations

En euros	Ouverture	Augmentation	Diminution		Clôture
			utilisées	non-utilisées	
Provisions pour risques et charges					
Provisions pour litiges	-	100 000	-	-	100 000
Provisions pour pensions et obligations	428 703	-	13 944	-	414 759
Autres provisions	106 715	548 153	-	-	654 868
Total Provisions	535 418	648 153	13 944	-	1 169 627
Dépréciations					
Immobilisations financières	13 936	-	13 550	-	386
Total Dépréciations	13 936	-	13 550	-	386
TOTAL	549 354	648 153	27 494	-	1 170 130
dont dotation et reprises d'exploitation		648 153	13 944		
dont dotation et reprises financières		-	13 550		
dont dotation et reprises exceptionnelles		-	-		

État des créances

En euros	Liquidité de l'actif		
	Montant brut	Échéances à moins d'1 an	Échéances à plus d'1 an
De l'Actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	1 353 801		1 353 801
De l'Actif circulant			
Autres créances clients	4 138 275	4 138 275	
Personnel et comptes rattachés	6 078	6 078	
Sécurité sociale et autre organismes sociaux	12 143	12 143	
Impôts sur les bénéfices	2 763 501	2 763 501	
Taxe sur la valeur ajoutée	1 199 946	1 199 946	
Groupe et associés ⁽¹⁾	1 367 042		1 367 042
Débiteurs divers	407 868	407 868	
Autres postes d'immobilisations incorporelles	30 333	-	82 440
TOTAL	13 535 997	10 815 154	2 720 843

(1) Prêts et avances consentis aux associés personnes physiques

État des dettes

Produits constatés d'avance 2 033 567 2 033 567

En euros	Degré d'exigibilité du passif			
	Montant brut	Échéances à moins d'1 an	Échéances de 1 à 5 ans	Échéances à plus de 5 ans
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit ⁽¹⁾				
- à 1 an max. à l'origine				
- à plus d'1 an à l'origine	27 359 777	5 917 909	21 066 868	375 000
Emprunts et dettes financières diverses ^{(1) (2)}	765 577	765 577		
Fournisseurs et comptes rattachés	7 653 623	7 653 623		
Personnel et comptes rattachés	1 007 216	1 007 216		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	741 839	741 839		
Taxe sur la valeur ajoutée	9 280	9 280		
Autres impôts, taxes et assimilés	251 459	251 459		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	64 093	64 093		
Groupe et associés ⁽²⁾	36	36		
Produits constatés d'avance	2 033 567	2 033 567		
TOTAL	39 886 467	18 444 599	21 066 868	375 000
(1) Emprunts souscrit au cours d'exercice	7 923			
(1) Emprunts remboursés au cours d'exercice	4 930 304			
(2) Emprunts et dettes contractés auprès des associés personnes physiques	19			

Éléments relevant de plusieurs postes du bilan

Entreprises liées avec lesquelles la société a un lien de participation

(En euros)	Montant Entreprises liées	Montant Entreprises avec lesquelles la société a un lien de participation
Participations	50 000 931	
Autres créances	1 367 042	

Accroissement et allègement de la dette future d'impôt

(En euros)	Montant	Impôts
Accroissements		
TOTAL	-	-
Allègements		
Provisions non déductibles l'année de leur comptabilisation :		
- Provisions pour primes	857 007	
- Provisions pour engagement retraite	414 759	
Autres		
- Déficit reportable	103 043 194	
TOTAL	104 314 960	-

Variations des capitaux propres

(En euros)	Montant
Capitaux propres N-1 après résultat et avant Assemblées annuelle	70 539 013
Distribution	-
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice	70 539 013
Variation du capital social	57 335
Variation des primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	1 099 665
Variation du report à nouveau	- 20 313 686
- Affectation du résultat N-1 en capitaux propres (hors distribution)	20 313 686
Variations en cours d'exercice	1 157 000
Capitaux propres à la clôture de l'exercice avant résultat	71 696 013
Résultat de l'exercice	45 760 686
Capitaux propres à la clôture de l'exercice après résultat et avant Assemblée annuelle	117 456 699

Produits à recevoir

Produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan (En euros)	31 déc. 2024	31 déc. 2023
Créances clients et comptes rattachés	37 774	557 647
Autres créances	426 822	825 074
Valeurs mobilières de placement	905 255	91 188
TOTAL	1 369 850	1 473 909

Détail des Produits à recevoir

Produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan (En euros)	31 déc. 2024	31 déc. 2023
Créances clients et comptes rattachés	37 774	557 647
Clients produits non encore facturés	37 774	557 647
Autres créances	426 822	825 074
RRR à obtenir Avoir à recevoir	34 050	160 819
IJSS à recevoir	11 513	28 312
Associés intérêts courus	7 440	7 018
Divers produits à recevoir	373 818	628 925
Valeurs mobilières de placement	905 255	91 188
Intérêts courus	905 255	91 188
TOTAL	1 369 850	1 473 909

Charges à payer

Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan (En euros)	31 déc. 2024	31 déc. 2023
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	286 985	305 742
Emprunts et dettes financières diverses	760 577	634 041
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 262 718	2 932 107
Dettes fiscales et sociales	1 599 636	1 347 910
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	64 093	5 886
TOTAL	6 974 010	5 225 685

Détail des Charges à payer

Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan (En euros)	31 déc. 2024	31 déc. 2023
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	286 985	305 742
Intérêts courus	286 985	305 742
Emprunts et dettes financières diverses	760 577	634 041
Intérêts courus sur avances remboursables	760 577	634 041
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 262 718	2 932 107
Factures non parvenues	4 262 718	2 932 107
Dettes fiscales et sociales	1 599 636	1 347 910
Dettes sur congés payés	387 944	427 891
Personnes autres charges à payer	614 827	495 257
Charges sociales sur congés à payer	168 898	197 236
Autres charges sociales à payer	242 180	207 265
État charges à payer	185 787	20 261
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	64 093	5 886
Factures non parvenues d'immobilisations	64 093	5 886
TOTAL	6 974 010	5 225 685

Produits et charges constatés d'avance

”

Détail du résultat exceptionnel

(En euros)	31 déc. 2024	31 déc. 2023
Produits exceptionnels		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	7 729	3 040 813
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	-	2 950 813
Produits exceptionnels sur exercices antérieurs	7 729	90 000
Produits exceptionnels sur opération en capital	13 799 917	172 933
Bonis provenant du rachat d'actions propres	299 917	172 933
Autres produits exceptionnels	13 500 000	-
TOTAL	13 807 646	3 213 745
Charges exceptionnelles		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2 230	27 366
Pénalités amendes	1 580	2 000
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		25 000
Charges exceptionnelles sur exercices antérieurs	650	366
Charges exceptionnelles sur opération en capital	92 560	295 639
Valeur comptable des immobilisations cédées	- 411	5 724
Malis provenant du rachat d'actions propres	92 971	289 915
TOTAL	94 791	323 005
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	13 712 856	2 890 740

18.1.6 COMPTES CONSOLIDÉS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2024

Bilan consolidé

Notes	31 déc. 2024	31 déc. 2023
États de la situation financière (en K€)		
ACTIF		
Immobilisations incorporelles 1.1	44 010	46 401
Immobilisations corporelles 1.2	355	464
Droits d'utilisation 1.3	3 070	3 606
Autres actifs financiers non courants 1.4	6 400	910
Impôts différés actifs 10	191	195
Total actifs non courants	54 027	51 576
Créances clients 2.2	4 138	982
Actifs financiers courants 2.3	49 049	10 824
Trésorerie et équivalents de trésorerie 2.1	16 745	18 672
Total actifs courants	69 932	30 478
Total actif	123 959	82 054

Notes	31 déc. 2024	31 déc. 2023	
États de la situation financière (en K€)			
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	4 388	4 330
Primes d'émission	4.1	77 743	76 643
Titres en auto-contrôle	4.4	(448)	(408)
Réserves et report à nouveau		(55 316)	(34 587)
Résultat consolidé		37 445	(23 003)
Total capitaux propres		63 811	22 975
Passifs non courants			
Dettes financières - part non courante	5	35 659	35 508
Dettes locatives long terme	5	2 679	3 032
Passifs d'impôts différés	10.2	1 074	1 311
Provisions	7.1	415	429
Produits différés non courants	7.2	100	-
Total passifs non courants		39 927	40 280
Passifs courants			
Dettes financières - part courante	5	7 199	6 403
Dettes locatives court terme	5	595	858
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1	7 724	9 299
Dettes fiscales et sociales	6.2	2 665	1 887
Autres dettes	6.3	2 039	351
Total passifs courants		20 221	18 799
Total Passif et Capitaux propres		123 959	82 054

État du résultat global consolidé

État du résultat global (en K€)	Notes	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Chiffre d'affaires	8.1	69 877	2 227
Autres revenus	8.2	13 558	-
Frais de recherche et développement	8.3	(30 445)	(17 158)
Frais généraux et administratifs	8.4	(6 531)	(6 015)
Charges liées aux paiements en actions	8.5	(2 724)	(2 034)
Résultat opérationnel courant		43 735	(22 980)
Autres produits et charges opérationnels		-	(6)
Résultat opérationnel		43 735	(22 986)
Produits financiers	9	1 695	2 177
Charges financières	9	(5 598)	(2 412)
Résultat financier	9	(3 903)	(235)
Résultat net avant impôt		39 832	(23 221)
Impôt sur les bénéfices	10.3	(2 387)	219
Résultat net (profit)		37 445	(23 003)

Résultat par action (€/action)	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	21 808 105	19 562 147
Résultat de base (profit) par action (€/action)	1,71	(1,18)
Résultat dilué (profit) par action (€/action)	1,46	(1,18)

État du résultat global (perte) (en K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Résultat net (profit) de l'exercice	37 445	(23 003)
Écarts actuariels (non recyclables) des régimes à prestations définies	(39)	(9)
Écart de conversion de consolidation (recyclable)	15	(77)
Effet d'impôts rattachables à ces éléments	4	-
Autres éléments du résultat global (net d'impôt)	(20)	(86)
Total résultat global	37 425	(23 089)

État de variation des capitaux propres consolidés

	Capital social	Primes liées au capital social	Impact cumulé des var. de change	Titres auto-détenus	Réserves et résultats consolidés	Total des capitaux propres
Variation des capitaux propres	K€	K€	K€	K€		K€
Au 31 décembre 2022	3 705	65 611	(220)	(549)	(35 890)	32 658
Résultat net au 31 décembre 2023					(23 003)	(23 003)
Ecart actuariels (nets d'impôt)					(9)	(9)
Ecart de conversion			(77)			(77)
Total résultat global	-	-	(77)	-	(23 012)	(23 089)
Variations de capital - Bspce 2019	2	34				36
Variations de capital - Aga	75	(75)				-
Impact ID sur Ecart conversion brevet OPI			(12)			(12)
Souscription de BSA		300				300
Exercice BSA VESTER	548	10 773				11 321
Païement en actions					1 746	1 746
Opérations sur titres auto-détenus				141	(126)	15
Au 31 décembre 2023	4 330	76 643	(309)	(408)	(57 282)	22 975
Résultat net au 31 décembre 2024					37 445	37 445
Ecart actuariels (nets d'impôt)					(35)	(35)
Ecart de conversion			15			15
Total résultat global	-	-	15	-	37 410	37 425
Exercice de BSPCE/BSA	18	355				373
Exercice de BSA VESTER	16	768				-
Augmentation de capital AGA	23	(23)				-
Païements en actions					2 088	2 088
Opérations sur titres auto-détenus				(40)	207	167
Au 31 décembre 2024	4 388	77 743	(293)	(448)	(17 577)	63 811

Tableau des flux de trésorerie consolidé

	Notes	31 décembre 2024	31 décembre 2023
		K€	K€
Tableau des flux de trésorerie			
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net (profit) de la période		37 445	(23 003)
Dotations nettes aux amortissements	1.2	2 576	2 679
Dotations provisions retraites	7	(53)	(14)
Dotations provisions litiges		-	(91)
Dotations aux amortissements sur droits d'utilisation	1.3	734	846
Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	8.4	2 088	1 746
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement fin. Net et impôt		42 790	(17 838)
Coût de l'endettement financier net	5	3 903	(657)
Charge d'impôt (y compris impôts différés)	10	2 387	(219)
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement fin. Net et impôt		49 080	(18 714)
Impôts versés		-	-
Variation créances/dette d'impôts		(2 620)	(216)
Variation des créances clients		(3 157)	(578)
Variation des autres actifs courants		4 147	353
Variation des dettes fournisseurs		(1 574)	759
Variation des dettes fiscales et sociales		777	(1 048)
Variation des autres dettes et autres passifs		1 787	(321)
Variation du besoin en fonds de roulement		1 980	(835)
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles		48 440	(19 764)
Flux de trésorerie générés par l'investissement			
Variations d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.2	(77)	(16)
Variation nette de droits d'utilisations		-	(216)
Variation des immobilisations financières		(265)	(275)
Souscription de dépôts à terme d'une durée supérieure à 3 mois		(46 567)	-
Flux de trésorerie générés par l'investissement		(46 909)	(507)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			
Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	4.1	1 157	11 357
Souscription de BSA	4.3	-	300
Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	2 107	5 023
Remboursements/Diminutions d'emprunts	5	(5 443)	(2 719)
Variation nette de la dette locative	5	(810)	(637)
Intérêts financiers nets versés	5	(469)	-
Autres flux liés aux opérations de financement		-	-
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		(3 458)	13 324
Impact des fluctuations des taux de change		-	-
Variation de la trésorerie et équivalents de trésorerie		(1 927)	(6 948)
Trésorerie d'ouverture	2.1	18 672	25 620
Trésorerie de clôture	2.1	16 745	18 672
Variation de la trésorerie et équivalents de trésorerie		(1 927)	(6 948)

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

Notes aux états financiers consolidés

INFORMATIONS RELATIVES A L'ENTREPRISE PRESENTANT LES ETATS FINANCIERS

OSE Immunotherapeutics (« Le Groupe » ou « La société ») est une société de biotechnologie dédiée au développement d'immunothérapies innovantes agissant sur les cellules activatrices ou sur les cellules suppressives pour stimuler ou inhiber la réponse immune et restaurer les désordres immunitaires en immuno-oncologie, dans les maladies auto-immunes et en transplantation. Elle dispose d'un portefeuille de produits innovants en clinique et en pré-clinique, et d'accords avec des groupes pharmaceutiques internationaux. Le siège social d'OSE Immunotherapeutics est situé à Nantes. Les équipes sont basées à Nantes et Paris.

OPI, filiale à 100% d'OSE Immunotherapeutics, est une société de droit suisse créée en février 2012 qui possède les droits sur le produit TEDOPI (OSE-2101) acquis auprès de la société Biotech Synergy (US) en avril 2012. OPI concède à OSE Immunotherapeutics la licence du produit TEDOPI (OSE-2101).

OSE Immunotherapeutics Inc. est une société de droit américain créée en avril 2017 afin de servir de point d'appui dans le cadre d'une collaboration scientifique internationale.

FAITS CARACTERISTIQUES

PARTENARIATS

Abbvie - OSE230

Le 27 février 2024, AbbVie et OSE Immunotherapeutics ont conclu un accord mondial de collaboration et de licence pour développer OSE-230, un anticorps monoclonal innovant, dans le traitement de l'inflammation chronique. Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement de 48 millions de dollars à la signature du contrat et pourrait recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes. Le 16 avril, la société a annoncé la fin de la période d'attente prévue par la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act relative à la licence mondiale octroyée à AbbVie pour le développement d'OSE-230.

Boehringer Ingelheim – Extension de la collaboration

Le 22 mai 2024, la Société et Boehringer Ingelheim ont annoncé étendre leur collaboration pour développer des traitements first-in-class dans le cancer et dans les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques.

Deux nouveaux projets visant à développer des traitements first-in-class s’ajoutent aux programmes anti-SIRPα déjà en cours de développement en immuno-oncologie. Le premier concerne l’ouverture d’un nouveau domaine thérapeutique pour l’actif déjà développé en partenariat, il concernera un plus grand nombre de patients. Le second porte sur l’acquisition d’un nouvel actif :

- Un amendement à l’accord actuel de collaboration et de licence portant sur les programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de Phase 1 dans les tumeurs solides avancées) prévoit l’extension du développement de ces programmes aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).
- Un nouveau programme préclinique sera également lancé pour développer des traitements d’activation des cellules immunitaires via l’acquisition d’un actif issu de la plateforme ‘cis-targeting’¹¹ anti-PD1/cytokine développé par OSE.

Selon les termes de cette acquisition d’actif préclinique, OSE immunotherapeutics a reçu un paiement à la signature de 13,5 millions d’euros et pourrait recevoir un paiement d’étape potentiel à court terme de 17,5 millions d’euros.

Accord commercial avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center - MSKCC

Le 24 juin 2024, le Société a annoncé la signature d’un accord commercial et de partage de revenus avec un centre mondial leader dans la recherche et le traitement contre le cancer, basé à New York.

Cet accord mondial et exclusif avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) porte sur des droits attachés à des brevets d’OSE Immunotherapeutics et des brevets codétenus avec le MSK dans le domaine des thérapies par cellules CAR (Chimeric Antigen Receptor) dans le traitement de cancers exprimant l’Interleukine-7 Récepteur (IL-7R), en particulier les tumeurs hématologiques comme la Leucémie Aiguë Lymphoblastique. Dans le cadre de cet accord, le MSK conduira la recherche, le développement et les activités de commercialisation puis ultérieurement, partagera des revenus potentiels avec OSE Immunotherapeutics.

Développement du portefeuille clinique

OSE-127 (Lusvertikimab)

¹¹ Cis-targeting: les anticorps bispécifiques ont la capacité de cibler des cellules dans une orientation de liaison cis ou trans. Dans la liaison trans, l’anticorps reconnaît deux antigènes différents, chacun exprimé sur une population de cellules distincte de l’autre, et peut lier entre elles deux populations différentes de cellules (par exemple, les cellules T « engagés »). L’anticorps bispécifique de la liaison cis cible deux antigènes exprimés sur la même cellule, permettant une activation préférentielle des types souhaités de cellules immunitaires tout en minimisant l’activation des autres cellules (Segués A. et al. [International Review of Cell and Molecular Biology](#) 2022).

En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

Le 24 juillet, la Société a annoncé des résultats positifs d'efficacité de Lusvertikimab dans l'essai clinique de phase 2 pour le traitement de la rectocolite hémorragique. En effet, Lusvertikimab démontre une efficacité significative lors de la phase d'induction de 10 semaines de traitement dans l'étude randomisée en double aveugle de phase 2 CotiKIS. Son profil de sécurité et de tolérance est favorable dans l'ensemble de la population de patients pour les deux doses testées et pendant la phase de traitement d'extension en ouvert. Il s'agit donc de la première étude d'efficacité positive d'un anticorps anti-IL7R ouvrant la voie pour le futur développement d'un potentiel « First-in-Class » antagoniste de l'Interleukine-7.

Le 4 novembre 2024, la Société a présenté de nouveaux résultats complémentaires de son étude CotiKIS et notamment :

- Des résultats positifs très favorables sur les critères secondaires principaux, montrant un taux significativement élevé de rémission endoscopique et clinique ;
- Pour toutes les doses et dans tous les groupes de patients, Lusvertikimab a démontré un profil favorable de tolérance et de sécurité pendant la période d'induction et pendant les 24 semaines supplémentaires d'extension du traitement (34 semaines au total) sans signal de sécurité spécifique identifié.

En décembre 2024, la Société a annoncé que les résultats d'induction de phase 2a seraient présentés au 20ème congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization), présentation sélectionnée parmi les Top 10 des présentations du congrès.

Le 1er juillet, la Société a également annoncé la publication dans 'Blood' d'un article sur les dernières données précliniques d'efficacité de l'utilisation de son antagoniste du récepteur à l'IL-7 (IL-7R), Lusvertikimab (OSE-127), dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique à cellules précurseurs B et T (LAL-B et -T). 'Blood' est une revue scientifique à Comité de lecture publiée par l'American Society of Hematology.

Ces travaux sur des modèles in vivo de xénogreffes avec des cellules issues de patients (modèles PDX, Patient- Derived Xenograft) ont permis d'évaluer le potentiel thérapeutique du Lusvertikimab pour cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée de l'IL-7R chez 85 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B ou à cellules T (LAL-B-T).

TEDOPI®

En mars 2024, la Société a obtenu un financement non dilutif de 8,4 millions d'euros dans le cadre de l'appel à projets « i-Démo » du plan France 2030 opéré par Bpifrance pour le compte de l'État, dont l'objectif est le développement d'entreprises industrielles et de services sur les marchés porteurs, créateurs de valeur et de compétitivité pour notre économie et contribuant aux transitions énergétique, écologique et numérique. Ce soutien s'applique de l'étude de faisabilité technique à la commercialisation. L'encaissement d'une partie des fonds est intervenu lors du second semestre 2024.

Le 10 septembre 2024, la Société a annoncé le lancement international d'Artemia, l'étude de Phase 3 d'enregistrement du vaccin thérapeutique Tedopi® en deuxième ligne de traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Cette annonce fait suite à l'approbation des autorités réglementaires de 14 pays dont les Etats-Unis, le Canada, l'Europe et le Royaume-Uni.

En décembre, la Société a fait un point clinique sur les avancées cliniques positives de son vaccin Tedopi® :

- ARTEMIA : Protocole de l'essai clinique approuvé au niveau mondial. Une majorité de pays ouverts et de sites activés, la totalité prévue au premier semestre 2025. Premiers patients inclus dans cette étude internationale de Phase 3 d'enregistrement de Tedopi® en monothérapie en deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).
- TEDOVA : Fin du recrutement des patientes dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en monothérapie ou en combinaison avec Keytruda® dans le cancer de l'ovaire ; étude promue et menée par le groupe français de cliniciens en oncologie ARCAGY-GINECO. Résultats attendus au deuxième trimestre 2026.
- CombiTED : Fin du recrutement des patients dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en combinaison avec Opdivo® en deuxième ligne de traitement du CPNPC prévue au premier trimestre 2025 ; étude promue et menée par la fondation italienne FoRT. Résultats attendus au deuxième semestre 2026.
- TEDOPaM : Fin du recrutement des patients dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en combinaison avec une chimiothérapie dans l'adénocarcinome pancréatique avancé ou métastatique l'année dernière ; étude promue et menée par le groupe français de cliniciens en oncologie GERCOR. Résultats attendus au premier semestre 2025.

BI 765063

Le 3 juillet 2024, la Société et Boehringer Ingelheim ont annoncé que Boehringer Ingelheim allait poursuivre l'avancée vers la prochaine phase de développement clinique de leur programme first-in-class SIRPα en immuno-oncologie. Boehringer Ingelheim poursuivra ce programme avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera maintenant évalué dans une étude de Phase 1b.

OSE-279

Des résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance de l'essai de phase 1/2 d'OSE-279 évalué dans les tumeurs solides ont été présentés au congrès de *l'ESMO Targeted Anticancer Therapies* qui s'est tenu à Paris en février 2023.

PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104)

En juin 2024, la Société et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont présenté une analyse positive de l'essai clinique de Phase 1/2 évaluant l'immunothérapie FR104/VEL-101 en transplantation rénale lors du congrès « American Transplant Congress ».

Développement du portefeuille préclinique

En octobre et novembre 2024, la Société a présenté lors de 3 congrès internationaux (Festival of Biologics à Bâle, 16ème Protein & Antibody Engineering Summit (PEGS) Europe Summit à Barcelone et Antibody Therapeutics Xchange à Bruxelles), une nouvelle technologie bispécifique de « Cis-Démasquage¹² » pour la conception de médicaments à base de cytokines avec un indice thérapeutique amélioré.

Gouvernance

Conseil d'Administration

M. Alexandre Lebeau et Mme Elsy Boglioli ont démissionné de leurs fonctions respectivement en février et mars 2024 pour convenance personnelle.

Lors de l'Assemblée Générale du 19 juin 2024, les actionnaires ont approuvé la nomination de quatre nouveaux administrateurs indépendants : Marc Dechamps, Martine George, Markus Goebel et Cécile Nguyen-Cluzel qui apportent à la Société leur grande expérience du leadership dans l'industrie biopharmaceutique et renforcent les compétences clés du Conseil d'administration. Le nouveau Conseil a nommé Didier Hoch en tant que Président du Conseil, qui succède à Dominique Costantini qui n'a pas souhaité renouveler son mandat d'administrateur.

Comité Exécutif

En décembre 2024, la société a annoncé le renforcement de son équipe de direction et de son Comité exécutif avec deux nouvelles nominations. Fiona Olivier a été nommée Chief Corporate Affairs & Investor Relations Officer et a rejoint le Comité exécutif d'OSE Immunotherapeutics. Aurore Morello, Directrice de la Recherche et des Programmes de R&D rejoint également le Comité exécutif. Toutes deux rapportent directement à Nicolas Poirier, Directeur général, leur nomination prenant effet immédiatement.

PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

3.1 Base de préparation des états financiers consolidés

Les comptes consolidés de la société OSE Immunotherapeutics, entité consolidante, et ses filiales OPI et OSE Immunotherapeutics Inc (« le Groupe »), arrêtés par le Conseil d'Administration du 26 mars 2025, sont présentés en milliers d'euros et sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS (International Financial Reporting Standard) telles qu'adoptées par l'Union Européenne.

À la date d'arrêté des comptes l'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'Administration compte tenu des éléments suivants :

- La trésorerie et équivalents de trésorerie disponible à laquelle s'ajoute les dépôts à terme comptabilisés en actif financier courants et non courant au 31 Décembre 2024 qui s'élève à 64,2 millions d'euros et n'inclut pas la provision CIR 2024 d'un montant total de 2,8 millions d'euros ;

Par conséquent, la société sera en mesure de financer ses coûts de développement sur les douze prochains mois, notamment les études cliniques et précliniques suivantes :

- Tedopi® ; étude de phase 3 Artemia ainsi que la fin des études exploratoires de phases 2 ;
- Pegrizepurment (VEL-101/FR104) ; principalement des coûts de propriété intellectuelle, les coûts de développement en transplantation étant pris en charge par Veloxis ;
- Lusvertikimab (OSE-127) dont la phase 2a vient de se terminer ;
- OSE-279 dont la phase 1 est en cours de finalisation ;
- ABBV-230, dans le cadre du plan de transition avec AbbVie.

Enfin, en tant que société cotée, et comme l'a autorisée la dernière Assemblée Générale, la société a la possibilité d'utiliser si besoin les instruments financiers auxquels les sociétés cotées ont accès.

3.2 Date de clôture

La date de clôture des entités consolidées est le 31 décembre qui est la date de clôture du groupe.

3.3 Normes et interprétations applicables à compter du 1er janvier 2024

Les états financiers consolidés ont été préparés en appliquant les mêmes méthodes comptables que celles appliquées par le Groupe au 31 décembre 2023, à l'exception des nouvelles normes, amendements et interprétations suivants dont l'application était obligatoire pour la Société au 1er janvier 2024 :

- Amendements à IAS 1 *Présentation des états financiers* : Classement des actifs en courant ou non courant et Classement des passifs en courant ou non courant – Report de la date d'entrée en vigueur, et Passifs non courant

assortis de clauses restrictives publiés par l'IASB le 23 janvier 2020, le 15 juillet 2020 et 31 octobre 2022 respectivement ;

- Amendements à IFRS 16 *Contrats de location* : Passif de location dans le cadre d'une cession-bail « leaseback », publié par l'IASB le 22 septembre 2022 ;
- Amendements à IAS 7 *Tableau des flux de trésorerie* et IFRS 7 *Instruments financiers : Informations à fournir : accords de financement avec les fournisseurs*, publié par l'IASB le 25 mai 2023 ;

L'adoption de ces normes n'a pas eu d'impact significatif sur les résultats ou la situation financière de la Société. Les normes et interprétations applicables de manière facultative à la Société au 31 décembre 2024 n'ont pas été appliquées par anticipation.

3.4 Normes, amendements et interprétations adoptés par l'Union européenne et d'application obligatoire aux exercices ouverts après le 1er janvier 2025 et non anticipés par la Société

Les normes comptables récemment adoptées sont les suivantes :

- Amendements à IAS 21 Effets des variations des cours des monnaies étrangères : absence de convertibilité publiés par l'IASB le 15 août 2023 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2025 ;
- Amendements sur la classification et l'évaluation des instruments financiers : amendements à IFRS 9 Financial instruments et IFRS 7 Instruments financiers : Informations à fournir, publié par l'IASB le 30 mai 2024 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2026 ; et
- IFRS 18 Présentation et informations à fournir dans les états financiers, publié par l'IASB le 9 avril 2024 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2027.

Ces nouvelles normes, interprétations et amendements sont en cours d'analyse afin d'évaluer s'ils sont applicables à la société.

La Société a choisi de n'adopter par anticipation aucune nouvelle norme, modification ou interprétation dont l'application n'est pas encore obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2024.

3.5 Estimations et jugements comptables déterminants

L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des jugements ou des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournis dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif.

Estimations et hypothèses

- **Valorisation des plans d'attribution d'actions gratuites (« AGA »), bons de souscription d'actions (« BSA ») et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (« BSPCE »)**

L'évaluation de la juste valeur des AGA, des BSA et BSPCE attribués est effectuée sur la base d'un modèle de valorisation qui prend en compte la probabilité d'atteinte des conditions d'acquisition de celles-ci.

L'évaluation de la juste valeur des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise octroyés est effectuée sur la base de modèles de valorisation actuariels.

Ces modèles requièrent l'utilisation par la société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre (cf. note 4.3).

▪ **Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés**

La société est assujettie à l'impôt sur les bénéfices en France dans le cadre de ses activités.

Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux déficits reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur sera disponible. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable.

Ces actifs d'impôts différés sont reconnus dans la limite des passifs d'impôts comptabilisés sous la forme d'impôts différés passifs dont la société pourra éviter le paiement et des plafonnements prévus par les textes. (cf. note 10).

▪ **Reconnaissance du chiffre d'affaires**

Dans le cadre d'un contrat de cession ou concession de licence, la Société peut être amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus (cf. note 8.1). La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations.

▪ **Actifs incorporels issus de l'acquisition d'Effimune**

L'évaluation à la juste-valeur des actifs incorporels liés aux molécules FR104 et OSE-127 a été réalisée sur la base de plans d'affaires reflétant la meilleure estimation du management (cf. note 1.1).

▪ **Estimation et comptabilisation des frais de recherche et développement provisionnés en dettes fournisseurs**

Les frais de recherche et développement sont systématiquement comptabilisés en charges selon l'avancement des programmes de recherche. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou par les calendriers de réalisation prévus aux contrats, la Direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche et régularise, le cas échéant, les charges de l'exercice.

▪ **Crédit d'impôt recherche**

L'évaluation du crédit d'impôt recherche s'appuie sur une jurisprudence récente du Conseil d'Etat (16/08/2022, n°21PA01489) relative à la méthode de calcul des dépenses éligibles au CIR. La société ne peut pas exclure que l'administration fiscale tente de remettre en cause cette nouvelle méthodologie.

3.6 Comptes et opérations en devises

Chaque entité consolidée détermine la monnaie fonctionnelle en fonction de son environnement économique propre et des conditions dans lesquelles elle réalise ses opérations.

Comptes en devises

Les comptes des entités dont la monnaie fonctionnelle est différente de la monnaie de présentation sont convertis selon la méthode du cours de clôture. Cette conversion s'effectue de la manière suivante :

- Les actifs et passifs sont convertis dans la monnaie de présentation c'est-à-dire en euros au cours de clôture,
- Les produits et charges sont convertis à un cours moyen de la période. Le groupe a retenu une moyenne annuelle considérant qu'elle représente une approximation acceptable de la conversion applicable à la date de chaque opération.

Les écarts de change résultant de cette conversion sont enregistrés dans les autres éléments du résultat global en « écarts de conversion ».

Transactions en devises

Les transactions en devises sont converties dans la monnaie de présentation au cours du jour de la transaction. Les éléments monétaires sont convertis au cours de change à la date de clôture de l'exercice et les effets de ces réévaluations sont comptabilisés en résultat sur la période.

Les opérations de change sont converties dans la devise de présentation en utilisant les taux de change suivants :

1 € ÉQUIVAUT À	31 décembre 2023		31 décembre 2024	
	TAUX MOYEN	TAUX DE CLÔTURE	TAUX MOYEN	TAUX DE CLÔTURE
USD	1,0816	1,105	1,0823	1,0389
CHF	0,9717	0,926	0,9526	0,9412

3.7 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées au bilan lorsqu'elles satisfont les critères de comptabilisation d'IAS 38.

Les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à leur coût d'acquisition, les critères de reconnaissance (évaluation fiable et probabilité que des avantages économiques seront générés par l'actif) étant supposés satisfaits.

Frais de recherche et développement

- Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.
Selon IAS 38, les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants est satisfait :
 - (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
 - (b) intention de la société d'achever le projet et de le mettre en service,
 - (c) capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
 - (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
 - (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
 - (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Compte tenu de l'incertitude pesant sur la faisabilité technique de l'achèvement des recherches en cours, les dépenses de développement de la Société ne respectent pas à ce jour les critères édictés par la norme IAS 38 et sont donc inscrits en charges au cours de la période pendant laquelle ils sont engagés.

- Les projets de recherche et développement acquis sont comptabilisés en immobilisations incorporelles pour leur juste-valeur, même en l'absence d'autorisation de mise sur le marché. Ces actifs sont classés en deux catégories :
 - Ils sont qualifiés d'actifs à durée d'utilité définie lorsqu'ils génèrent des avantages économiques. Dans ce cas, leur juste-valeur inscrite au bilan, diminué le cas échéant de la valeur résiduelle, est amortie sur la durée d'utilisation attendue par la Société.
 - Dans les autres cas, ce sont des immobilisations en cours de développement qui ne sont pas amorties mais soumises à des tests annuels de perte de valeur.

Brevets

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets en cours de validité, engagés par la société jusqu'à l'obtention de ces derniers, sont comptabilisés en charges, en cohérence avec la position retenue pour la comptabilisation des frais de recherche et de développement.

3.8 Test de dépréciation des actifs non courants

Les actifs corporels et incorporels ayant une durée de vie indéterminée sont soumis à un test de dépréciation lorsque des circonstances indiquent que la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute et ce test est effectué a minima une fois par an à la clôture (cf. note 1.1). Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif.

La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

3.9 Actifs financiers

Les actifs financiers inclus dans le champ d'application d'IFRS 9 sont classés et évalués en 3 catégories :

- Coût amorti ;
- Juste valeur en contrepartie des autres éléments du résultat global ;
- Juste valeur par résultat.

Lors de leur comptabilisation initiale, les actifs financiers sont évalués à leur juste valeur, majorée, dans le cas des investissements qui ne sont pas comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat, des coûts de transaction directement imputables.

La société détermine la classification de ses actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale et, lorsque cela est autorisé et approprié, revoit cette classification à chaque clôture annuelle.

3.9.1 Actifs financiers non courants

Les actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, notamment :

- Des CAT/DAT de trésorerie ;
- Les prêts et créances ;
- Et la partie « en espèces » du contrat de liquidités lié au rachat d'actions propres.

Prêts et créances

Cette catégorie d'actifs financiers non courants inclut les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances remboursables et dépôts de garantie sont des actifs financiers non dérivés. Ils sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif conformément à IFRS 9.

Les prêts et les créances sont dépréciés lorsqu'un événement de perte est survenu, leur valeur comptable étant ramenée à la somme des flux de trésorerie attendus.

3.9.2 Actifs financiers courants

Les actifs financiers courants incluent les créances clients et comptes rattachés, les autres actifs courants, la trésorerie et équivalents de trésorerie et les instruments financiers courants.

Ces actifs sont comptabilisés en fonction de leur nature, sur la base des règles suivantes.

Créances clients

Les créances clients sont reconnues et comptabilisées initialement à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir. Les créances sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de recouvrement.

Instruments financiers courants

La société classe ses placements en instruments financiers courants selon l'une des trois catégories suivantes :

- **Les placements détenus jusqu'à leur échéance enregistrée au coût amorti**

Au cours de cette période, la société n'a détenu aucun placement de ce type.

- **Les actifs à la juste valeur par le résultat**

Ils représentent les actifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les actifs acquis par l'entreprise dans l'objectif de les céder à court terme. L'objectif est de réaliser une plus-value.

Ces actifs appartiennent à un portefeuille d'instruments financiers gérés ensemble et pour lequel il existe une pratique de cession à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat.

Ces actifs financiers sont comptabilisés à leur juste valeur sans déduction des coûts de transaction qui pourraient être encourus lors de leur vente. Les gains et pertes, réalisés ou latents, liés au changement de juste valeur de ces actifs sont inscrits au compte de résultat en Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie.

- **Les actifs financiers à la juste valeur en contrepartie des autres éléments du résultat global**

Au cours de cette période, la société n'a détenu aucun placement de ce type.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides, qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie, et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement ou les dépôts à terme dont l'échéance est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux est très faible.

Pour l'établissement du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent des dépôts à vue en banques, des placements à court terme très liquides, nets des découverts bancaires. Au bilan, les découverts bancaires sont inclus dans les emprunts parmi les dettes financières.

3.10 Capitaux propres consolidés

Les capitaux propres consolidés correspondent aux capitaux propres des entités du groupe consolidé.

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres. Les coûts des opérations en capital directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission.

3.11 Actions auto-détenues

Les actions OSE Immunotherapeutics détenues par le groupe sont comptabilisées en déduction des capitaux propres consolidés pour leur coût d'acquisition.

Depuis le 8 avril 2015, et pour une durée de deux années renouvelables par tacite reconduction pour des périodes successives d'un an, la société OSE Immunotherapeutics a confié à un organisme la mise en œuvre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie établie par l'Association française des entreprises d'investissement et approuvée par l'Autorité des marchés financiers (AMF) par décision du 21 mars 2011.

Au 31 décembre 2024, les titres OSE Immunotherapeutics détenus par le biais du compte de liquidité ainsi que les résultats dégagés au cours de l'exercice sur les transactions conduites par le gestionnaire du contrat sont reclassés en capitaux propres. La partie trésorerie du compte de liquidité est classée en « Autres actifs financiers ».

3.12 Paiements fondés sur des actions

Le groupe a mis en place des plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme de bons de souscription d'actions, de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise ou d'attributions d'actions gratuites attribués à des salariés, dirigeants, consultants, prestataires et membres du conseil d'administration.

En application de la norme IFRS 2, pour des transactions dont le paiement est fondé sur des actions et qui sont réglées en instruments de capitaux propres, la société évalue la rémunération associée, à la juste valeur des biens ou services reçus, sauf si cette juste valeur ne peut être estimée de façon fiable. Pour appliquer ces dernières dispositions, le montant des avantages octroyés est évalué selon le modèle Black and Scholes et est comptabilisé en charges, sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres.

La juste valeur des bons de souscription octroyés est déterminée par application du modèle de valorisation d'options comme décrit en note 4.3.

L'évaluation de la juste valeur des AGA attribuées est effectuée sur la base d'un modèle de valorisation qui prend en compte la probabilité d'atteinte des conditions d'acquisition de celles-ci.

3.13 Passifs financiers

Un passif financier relève d'une obligation contractuelle de remettre à une autre entité de la trésorerie ou un autre actif financier. Un instrument financier peut être classé comme un passif financier (dette, produit dérivé) ou un instrument de capitaux propres.

Le prix d'acquisition d'un passif financier est le montant effectivement payé net des frais de transaction (sauf si évalué en juste valeur par le biais du compte de résultat) et net des éventuelles primes de remboursement.

Il existe trois catégories de passifs financiers :

- **Les passifs évalués au coût amorti**

Il s'agit des dettes fournisseurs, des dettes fiscales et sociales, des emprunts et dettes financières divers, tels que les avances remboursables et emprunts bancaires. Ils sont comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

La fraction à moins d'un an des passifs financiers est présentée en « Dettes financières – part courante ».

- **Les passifs évalués en juste valeur par résultat**

Au cours de cette période, la société n'a détenu aucun placement de ce type.

- **Les passifs évalués en juste valeur par résultat sur option**

Au cours de cette période, la société n'a détenu aucun placement de ce type

3.14 Aides publiques

La Société bénéficie d'aides publiques sous forme d'avances conditionnées et de subventions. Le détail de ces aides est fourni en Note 5.

Les subventions publiques sont reconnues à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- La Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- Les subventions seront reçues.

Les subventions d'exploitation qui compensent des charges encourues par le Groupe sont comptabilisées en résultat en diminution des frais de recherche et développement, au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Les avances conditionnées, non porteuses d'intérêts, sont destinées à financer les programmes de recherche. Elles sont remboursables en totalité en cas de succès du projet, et partiellement en cas d'échec.

Les avances remboursables dont le taux contractuel ne constitue pas un taux de marché sont assimilées à des passifs financiers devant faire l'objet d'une évaluation au coût amorti à chaque clôture, par actualisation de l'ensemble des sorties de trésorerie futures actualisées au taux d'intérêt prévalant sur le marché ou sur le contrat.

La différence entre la valeur actualisée de l'avance au taux de marché et le montant reçu en trésorerie de l'organisme public constitue une subvention au sens de la norme IAS 20. Cette différence doit être comptabilisée comme une subvention liée au résultat et enregistrée en résultat en diminution des frais de recherche et développement, au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Ces avances sont comptabilisées en dettes financières non courantes et en dettes financières courantes selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

3.15 Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

Engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite

À leur départ, les employés de la Société perçoivent une indemnité conformément à la loi et aux dispositions de la convention collective applicable.

Les modalités d'évaluation et de comptabilisation suivies par le groupe sont celles édictées par la norme IAS 19 « Avantages au personnel ».

Suite à l'application de la décision IFRIC de mai 2021, la société a opté au titre de l'exercice pour une nouvelle méthode d'évaluation de ces engagements ("IFRIC") relative à la répartition des droits à prestations pour les régimes conditionnant l'octroi d'une prestation à la fois en fonction de l'ancienneté, pour un montant maximal plafonné et au fait qu'un membre du personnel soit employé par l'entité lorsqu'il atteint l'âge de la retraite.

En application de cette norme :

- Les charges liées aux régimes à cotisations définies sont comptabilisées en charges au fur et à mesure de leur paiement ;
- Les engagements de chaque régime à prestations définies sont déterminés selon la nouvelle méthode IFRIC. Ces calculs sont basés sur des hypothèses de mortalité, de rotation du personnel et de projection des augmentations de salaires. Ils tiennent compte de la situation économique de chaque pays ;
- Les écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global.

3.16 Chiffre d'affaires

À ce jour, le chiffre d'affaires de la société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence conclus avec des sociétés pharmaceutiques. Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits. Les redevances sur les ventes futures de produits correspondent à un pourcentage des ventes nettes réalisées par le partenaire.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent la cession de la propriété intellectuelle d'une molécule, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque les montants reçus sont non remboursables et que la Société n'a pas d'engagements de développement futurs.

Les revenus liés à la réalisation de prestations de développement pour le compte du client ayant acquis la propriété intellectuelle, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés à 100% en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs dès lors qu'aucune prestation de développement pour le compte du client ayant acquis la propriété intellectuelle, n'est contractuellement à la charge de la société postérieurement au franchissement. Par la négative, tout ou partie des montants facturés à l'occasion de l'atteinte d'un objectif de développement, pourront faire l'objet d'un étalement sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

3.17 Contrats de location

OSE Immunotherapeutics dispose de contrats de location (en qualité de preneur) qui concernent principalement des bureaux et divers matériels.

Dans le cadre des contrats de location simple au sens d'IFRS 16, le groupe comptabilise un droit d'utilisation et une dette locative au titre de l'ensemble de ces contrats, à l'exception de ceux relatifs à des biens de faible valeur et de ceux de courte durée (12 mois ou moins).

Les paiements au titre de ces contrats non reconnus au bilan sont comptabilisés en charges opérationnelles de façon linéaire sur la durée du contrat.

Au début du contrat, la dette au titre des loyers futurs est actualisée à l'aide du taux marginal d'emprunt correspondant à un taux sans risque ajusté d'une marge représentative du risque spécifique à chaque entité du Groupe.

Les paiements des loyers intervenant de façon étalée sur la durée du contrat, la société applique un taux d'actualisation basé sur la durée de ces paiements.

Les paiements pris en compte dans l'évaluation de la dette au titre des loyers futurs excluent les composantes non locatives et comprennent les sommes fixes qu'OSE Immunotherapeutics s'attend à payer au bailleur sur la durée probable du contrat.

Après le début du contrat de location, la dette au titre des loyers futurs est diminuée du montant des paiements effectués au titre des loyers et augmentée des intérêts. La dette est réévaluée, le cas échéant, pour refléter une nouvelle appréciation ou une modification des loyers futur

Après le début du contrat, le droit d'utilisation, initialement évalué à son coût, est amorti linéairement sur la durée du contrat de location et fait l'objet, le cas échéant, d'un test de perte de valeur.

3.18 Impôt sur les bénéfices

L'impôt sur les bénéfices correspond au cumul des impôts exigibles des différentes sociétés du Groupe, corrigés de la fiscalité différée (impôt différé).

Les impôts différés sont comptabilisés selon l'approche bilancielle, conformément à IAS 12, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers (sauf exception par exemple pour le goodwill, ...). Ils ne sont pas actualisés.

Les actifs d'impôt différé sont comptabilisés dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables ou à hauteur des impôts différés passifs dans la limite des plafonnements en vigueur.

3.19 Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Le crédit d'impôt recherche est présenté en résultat en diminution des frais de recherche et développement, conformément à IAS 20.

3.20 Information sectorielle

L'application de la norme IFRS 8 « Secteurs opérationnels » n'a pas d'impact sur l'information sectorielle du Groupe. Le Groupe considère qu'il n'opère en effet que sur un seul segment agrégé : la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future.

Par ailleurs, l'essentiel de l'activité de recherche et développement est localisée en France ainsi que les principaux décideurs opérationnels de la Société qui en mesurent la performance au regard de la consommation de trésorerie de ses activités.

Pour ces raisons, la direction du Groupe n'estime pas opportun de constituer des secteurs d'activité distincts dans son reporting interne.

3.21 Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres sont présentés dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ».

Pour les périodes présentées, cette rubrique inclut les écarts de conversion liés à l'activité des entités ayant leurs opérations en Suisse et aux Etats-Unis, ainsi que les pertes actuarielles sur les avantages au personnel.

3.22 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé sur toutes les périodes présentées sur la base des actions en circulation d'OSE Immunotherapeutics considérée comme l'entité mère légalement.

Le résultat dilué par action est calculé en augmentant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation du nombre d'actions qui résulterait de la conversion de toutes les actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif.

Si la prise en compte pour le calcul du résultat dilué par action des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA...) génère un effet antidilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

4. NOTES AUX ETATS FINANCIERS

NOTE 1 : ACTIFS NON COURANTS

1.1 Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (Montants en K€)	Frais de R&D acquis mis en service	Frais de R&D acquis (en cours)	Autres immobilisations incorporelles	Total
Valeurs brutes au 31 décembre 2023	36 900	15 700	192	52 792
Augmentation	-	-	2	2
Diminution	-	-	-	-
Valeurs brutes au 31 décembre 2024	36 900	15 700	194	52 794
Amortissements au 31 décembre 2023	6 339	-	52	6 391
Dotation	2 363	-	30	2 393
Diminution	-	-	-	-
Amortissements au 31 décembre 2024	8 792	-	82	8 785
VNC au 31 décembre 2023	30 561	15 700	140	46 401
VNC au 31 décembre 2024	28 197	15 700	112	44 010

2016 - Fusion OSE Pharma - Effimune

En 2016, à la suite de l'acquisition d'Effimune, la société a valorisé deux molécules : FR104 et OSE-127. L'évaluation de ces molécules avait été effectuée sur la base d'estimation de flux futurs de trésorerie.

Les tests de dépréciation sont réalisés à minima une fois par an sur les immobilisations à durée indéfinie ou non amortissables.

PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104)

Dans le cadre de la signature d'un accord de licence mondiale avec Veloxis Pharmaceuticals, la société a cédé les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser la molécule FR104 en transplantation, toute indication confondue. Conformément à IAS.38.97 qui précise qu'un actif doit commencer à être amorti lorsque notamment il peut être utilisé de la façon prévue par le management, la cession des droits entraîne le début de l'amortissement de cette molécule.

La durée d'amortissement retenue correspond à la fin de la durée de la protection du produit (produit, procédé, modalités d'administration, ...) par des titres de propriété intellectuelle, en particulier brevets. Cette protection est prévue jusqu'en décembre 2036, hors prolongations éventuelles liées à l'obtention d'autorisations de mise sur le marché.

Au 31 décembre 2024 l'amortissement cumulé constaté dans les comptes s'élève à 8 792 k€ (contre 6 339 k€ au 31 décembre 2023).

LUSVERTIKIMAB (OSE-127)

En décembre 2016, OSE Immunotherapeutics et Servier ont signé un accord d'option de licence en deux étapes.

En mai 2023, OSE Immunotherapeutics et Servier ont décidé d'un commun accord de mettre fin à l'option de licence en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique, et d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur.

Suite à cette décision commune, OSE a décidé de continuer activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique dont les résultats positifs ont été publiés en juillet et novembre 2024.

Enfin, la Société explore également de nouvelles opportunités stratégiques dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL). Elle a notamment obtenu une réponse favorable des agences réglementaires européennes et américaines pour la reconnaissance du statut orphelin de cette maladie.

OSE127

En se basant sur un potentiel partenariat dont les montants sont estimés à partir des connaissances du marché pour un produit à ce stade de développement

- Horizon temporel à 13 ans (sans valeur terminale) ;
- Probabilités de réussite utilisées en phase avec les probabilités de réussite généralement observées dans le domaine des maladies auto-immunes (Rectocolite Hémorragique) ;
- Taux d'imposition à 10 % (conformément au nouveau régime d'imposition des produits de cession ou concession de brevets).
- Population USA/EUROPE/JAPON avec un pourcentage de 0,3% atteinte de la population atteinte de RCH
- Parts de marché maximales de 7% sur RCH

Les tests de sensibilité suivants ont été réalisés :

- Taux d'actualisation : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle situé de 14 % à 16 % ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules ;
- Probabilité de réussite : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 10% ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules.
- Parts de marchés : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 20 % ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules.
- Prix : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 20 % ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules.

La réalisation de ces tests conclut sur une absence de dépréciation.

1.2 Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES (Montants en K€)	Constructions	Matériel et outillages	Mat. De bureau, informatique, mobilier	Total
Valeurs brutes au 31 décembre 2023	315	1 444	223	1 982
Augmentation	2	52	21	74
Diminution	-	-	(3)	(3)
Valeurs brutes au 31 décembre 2024	317	1 496	241	2 054
Amortissements au 31 décembre 2023	216	1 147	155	1 518
Dotation	27	127	29	183
Diminution	-	-	(2)	(2)
Amortissements au 31 décembre 2024	243	1 275	182	1 699
VNC au 31 décembre 2023	99	297	68	464
VNC au 31 décembre 2024	74	222	59	355

La Société a principalement investi dans du matériel de laboratoire et de bureaux.

1.3 Droits d'utilisation

Les droits d'utilisation s'analysent comme suit :

DROITS D'UTILISATION (Montants en K€)	Locations immobilières	Matériel de laboratoire	Total
Valeurs brutes au 31 décembre 2023	5 606	281	5 888
Augmentation	288	-	288
Diminution	(96)	-	(96)
Valeurs brutes au 31 décembre 2024	5 634	281	6 080
Amortissements au 31 décembre 2023	2 034	247	2 281
Augmentation	753	34	787
Provision	(54)	-	(54)
Diminution	(5)	-	(5)
Amortissements au 31 décembre 2024	2 729	281	3 010
VNC au 31 décembre 2023	3 573	34	3 606
VNC au 31 décembre 2024	3 070	-	3 070

1.4 Actifs financiers non courants

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 déc. 2023
Dépôts et cautionnements	1 021	756
Contrat de liquidité – solde espèces	333	154
Dépôts à termes	5 046	-
Total Actifs financiers non courants	6 400	910

NOTE 2 : ACTIFS COURANTS

2.1 Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 déc. 2023
Comptes bancaires	7 431	6 105
Dépôts à terme	9 314	12 567
Trésorerie Active	16 745	18 672

2.2 Créances clients

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 déc. 2023
Clients et comptes rattachés	4 138	982
Total net des clients et comptes rattachés	4 138	982

L'évolution des créances clients s'explique principalement par le prélèvement à la source retenue par l'administration fiscale allemande dans le cadre du nouveau partenariat signé en 2024 avec Boehringer Ingenheim.

2.3 Actifs financiers courants

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Dépôts à terme courants (1)	42 372	-
Crédit d'impôt recherche (2)	2 764	5 785
Charges constatées d'avance (3)	2 287	2 745
Taxe sur la valeur ajoutée (4)	1 200	1 471
Produits à recevoir (5)	377	659
Fournisseurs débiteurs	34	164
Autres	15	-
Total actifs financiers courants	49 049	10 824

- (1) Le poste Dépôts à terme courants correspond à des placements de trésorerie d'une durée supérieure à 3 mois, sans risque sur le capital et dont le taux de rémunération est compris entre 3 et 4% selon les contrats.
- (2) Le poste Crédit Impôt Recherche est composé de la créance fiscale relative au CIR 2024, la créance 2023 ayant été reçue en 2024.
- (3) Le poste de charges constatées d'avance est composé principalement de frais de recherche et développement dont principalement 859 k€ de charges constatées d'avances (« CCA ») sur l'avancement TEDOPI, 625 k€ de CCA sur l'avancement d'OSE-127, 441 k€ de CCA sur l'avancement d'OSE-279.
- (4) Le poste Taxe sur la valeur ajoutée inclut des demandes de remboursement de crédit de TVA pour un montant de 314 milliers d'euros et de TVA sur factures non parvenues pour 532 milliers d'euros
- (5) Le poste de produits à recevoir est principalement composé des subventions à recevoir.

NOTE 3 : ACTIFS ET PASSIFS FINANCIERS ET EFFETS SUR LE RESULTAT

Les actifs financiers de la Société sont évalués de la manière suivante au 31 décembre 2024 :

(Montants en K€)	31 décembre 2024				
	Valeur de l'état de situation financière	Juste valeur	Juste valeur par le compte de résultat	Actifs financiers au coût amorti	Dettes au coût amorti
Actifs financiers non courants	6 400	6 400	-	6 400	-
Droits d'utilisation	3 070	3 070	-	3 070	-
Clients et comptes rattachés	4 138	4 138	-	4 138	-
Autres actifs courants (hors CCA)	49 049	49 049	-	49 049	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 745	16 745	16 745	-	-
Total Actifs financiers	79 403	79 403	16 745	62 657	-
Dettes financières non courante	35 659	35 659	4 780	-	31 556
Dettes locative non courante	2 679	2 679	-	-	2 679
Dettes financières courantes	7 199	7 199	-	-	7 199
Dettes locatives courantes	595	595	-	-	595
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 724	7 724	-	-	7 724
Total passifs financiers	53 856	53 856	4 780	-	49 077

Impact compte de résultat au 31 décembre 2024	Intérêts	Variation de juste valeur
Actif JV par résultat	-	-
Prêts et créances	-	-
Actifs au coût amorti	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	1 467	232
Total	1 467	232
Dettes locatives au coût amorti	(50)	-
Dettes à la JV par résultat	-	(2 284)
Passifs évalués au coût amorti	(3 122)	-
Total	(3 171)	(2 284)

NOTE 4 : CAPITAL

4.1 Capital émis

Au 31 décembre 2024, le capital social s'établit à 4 387 555,40 euros. Il est divisé en 21 937 777 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Montants en K€ (sauf le nombre d'actions)	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital
Total au 31 décembre 2022	3 705	65 611		18 527 401
Augmentation de Capital – AGA	75	-75	373 700	18 901 101
Exercice BSA – VESTER	28	495	140 000	19 041 101
Augmentation de Capital - BSPCE 2019	2	34	10 000	19 051 101
Exercice BSA – VESTER	520	10 579	2 600 000	21 651 101
Souscription BSA – VESTER		90		21 651 101
Total au 31 décembre 2023	4 330	76 643	3 123 700	21 651 101
Emission d'actions gratuites (22 janvier)	23	-23	116 676	21 767 777
Exercice BSPCE 2023 (17 juin)	10	169	50 000	21 817 777
Exercice BSPCE 2023 (19 juin)	2	34	10 000	21 827 777
Exercice BSA – VESTER (4 novembre)	16	768	80 000	21 907 777
Exercice BSPCE salariés (4 décembre)	6	153	30 000	21 937 777
Total au 31 décembre 2024	4 388	77 743	286 676	21 937 777

4.2 Instruments de capitaux propres autorisés mais non émis

L'Assemblée Générale Mixte du 19 juin 2024, a délégué au Conseil d'Administration tous pouvoirs à l'effet d'augmentation en une ou plusieurs fois, le capital pour un maximum de 750 000 actions nouvelles. Cette Assemblée Générale a également arrêté la caducité des plans antérieurs et délégation d'instruments de capitaux propres à la main du conseil d'Administration.

Le 19 juin 2024, le conseil d'administration a décidé de procéder à l'émission de 80 000 BSPCE 2024 au profit des administrateurs non-salariés non dirigeants (soit 10 000 BSPCE par administrateur) ainsi que 95 600 AGA 2024.

Le 4 décembre 2024, le conseil d'administration a décidé de procéder à l'émission de 238 319 actions gratuites dont 10 000 au profit du Président de la société ainsi que 228 319 au profit du Directeur Général.

Le 4 décembre 2024, le conseil d'administration a décidé de déléguer l'attribution au Directeur Général de 250 000 actions gratuites au profit des salariés non-mandataires sociaux.

Au 31 décembre 2024, il reste 86 081 instruments de capitaux propres au titre de la délégation consentie par l'Assemblée Générale mixte du 19 juin 2024.

4.3 Paiement fondé sur des actions

Le Groupe a émis des bons de souscription, ou BSA ainsi que des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises, ou BSPCE, ainsi que des actions gratuites.

4.3.1 – BSA / BSPCE

Le tableau suivant résume les données relatives aux bons de souscription ainsi que les hypothèses retenues pour leur évaluation conformément à la norme IFRS 2 :

Type	Date de l'assemblée Générale autorisant l'émission	Nombre de bons attribués	Date d'attribution	Nombre de bons souscrits au 31 décembre 24
BSPCE 2019	13/06/2018	60 000	26/06/2019	60 000
BSPCE 2020	26/06/2019	70 000	17/06/2020	70 000
BSPCE 2021	24/06/2021	80 000	24/06/2021	80 000
BSPCE 2022	23/06/2022	80 000	23/06/2022	80 000
BSA 2022	13/07/2022	60 000	13/07/2022	60 000
BSPCE 2023	22/06/2023	80 000	22/06/2023	80 000
BSPCE 2024	19/06/2024	80 000	19/06/2024	80 000
Au 31 décembre 2024		510 000		510 000

Au cours du premier semestre 2024, le Conseil d'administration a décidé d'émettre un total de 80.000 BSPCE 2024, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 19 juin 2024.

Hypothèses sous-jacentes utilisées pour le calcul de la charge de rémunération								
Type	Juste valeur de l'action sous-jacente	Juste valeur des bons	Prix de souscription	Prix d'exercice (en €)	Date d'expiration	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation IFRS 2 lors de l'attribution (K€)
BSPCE 2019	3,5	1,3	-	3,58	26/06/24	45%	-0,21%	79
BSPCE 2020	6,2	2,6	-	6,14	17/06/25	50%	-0,31%	181
BSPCE 2021	11,3	5,2	-	11,05	24/06/26	54%	-0,25%	414
BSPCE 2022	6,6	3,4	-	6,63	23/06/27	59%	1,94%	274
BSA 2022	6,2	3,0	0,7	6,25	13/07/27	55%	1,60%	138
BSPCE 2023	3,6	1,8	-	3,57	22/06/28	60%	3,29%	147
BSPCE 2024	6,1	2,35	-	7,56	19/06/29	65%	2,62%	188

Pour l'ensemble des plans, les instruments sont exerçables immédiatement. Ils ne comportent pas de condition de performance.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». Le Groupe n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des bénéficiaires en cas de départ ou en cas de non-survenance d'un événement particulier.

Modalités d'évaluation des BSA et des BSPCE

La juste valeur des bons a été déterminée à l'aide du modèle Black & Scholes. Les méthodes d'évaluation utilisées pour estimer la juste valeur des bons sont présentées ci-dessous :

- le cours de l'action est basé sur le cours de clôture publié des actions ordinaires ;
- le taux sans risque est déterminé sur la base du rendement des obligations d'État françaises sur une durée égale à l'échéance des bons ;
- la volatilité est déterminée sur la base du cours historique de l'action de la société et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.
- Le taux de rendement des dividendes est retenu à 0%.

La valorisation des conditions des plans est réalisée par un prestataire externe.

4.3.2 – Actions gratuites

La société a émis les plans d’actions gratuites suivants :

Type	Date d’attribution	Nombre d’actions attribuées	Juste valeur de l’action à la date d’attribution	Période d’acquisition	Conditions
AGA 2022-3	06-déc-22	116 676	7,0 €	1 an	Présence et performance
AGA 2023	23-janv-24	11 107	3,78 €	1 an	Présence
AGA 2024-1	23-janv-24	161 800	3,78 €	1 an	Présence
AGA 2024-2	23-janv-24	217 678	3,78 €	1 an	Présence
AGA 2024-3	16-avr-24	29 400	4,62 €	1 an	Présence
AGA 2024-4	19 juin-24	20 600	6,07 €	1 an	Présence
AGA 2024-5	19 juin-24	75 000	6,07 €	1 an	Présence
AGA 2024-6	4 déc-24	8 349	7,42 €	1 an	Présence
AGA 2024-7	4 déc-24	10 000	7,42 €	1 an	Présence
AGA 2024-8	4 déc-24	219 970	7,42 €	1 an	Présence
Au 31 décembre 2024					

L’ensemble des plans sont soumis à une période d’acquisition de 1 an et une période de conservation de 1 an.

En 2024, la société a procédé à l’attribution de 4 plans :

- Le 23 janvier 2024 :
 - o 11 107 actions gratuites au bénéfice de Nicolas Poirier.
 - o 161 800 actions gratuites au bénéfice des salariés
 - o 217 678 actions gratuites au bénéfice de Nicolas Poirier (dans le cadre de la volonté du Conseil d’Administration d’accorder au Directeur Général un instrument de motivation sous la forme d’actions gratuites à hauteur de 1% du capital par an, sur 3 ans).
- Le 16 avril 2024, 29 400 actions gratuites au bénéfice d’un salarié.
- Le 19 juin 2024 :
 - o 20 600 actions gratuites au bénéfice d’un salarié.
 - o 75 000 actions gratuites au bénéfice de Nicolas Poirier.
- Le 4 décembre 2024 :
 - o 8 349 actions gratuites au bénéfice de Nicolas Poirier.
 - o 10 000 actions gratuites au bénéfice du président du conseil d’administration.
 - o 219 970 actions gratuites au bénéfice de Nicolas Poirier (dans le cadre de la volonté du Conseil d’Administration d’accorder au Directeur Général un instrument de motivation sous la forme d’actions gratuites à hauteur de 1% du capital par an, sur 3 ans).

4.3.3 - Ventilation des charges comptabilisées selon la norme IFRS 2 aux 31 décembre 2024 et 2023

La charge comptabilisée au 31 décembre 2024 au titre des avantages payés en instruments de capitaux propres aux mandataires sociaux, salariés et consultants s'est élevée à 2 088 milliers d'euros, comparé à 1 746 milliers d'euros au 31 décembre 2023.

La contribution patronale relative aux actions gratuites s'élève à 636 milliers d'euros en 2024 contre 288 milliers d'euros en 2023. Ainsi, le montant total des charges liées aux paiements en actions est de 2 724 milliers d'euros en 2024 contre 2 024 milliers d'euros en 2023.

Tous ces avantages ont été octroyés à des mandataires sociaux et des salariés.

4.4 BSA attribués à Vester Finance

La Société a signé un contrat d'Equity Line avec Vester Finance le 27 avril 2023 permettant à Vester Finance de souscrire jusqu'à 2.800.000 BSA (parité est 1 BSA pour 1 action), étendu à 3.700.000, pour un prix d'exercice basé sur le coût unitaire moyen pondéré (CUMP) des 2 derniers jours de bourse incluant une décote maximale de 6%. Au jour de l'émission Vester s'acquitte d'un prix de souscription de 300 k€ étant précisé que ce prix étant décomposé entre une valeur nominale et une prime d'émission.

Considérant que la trésorerie qui sera versée par Vester pour exercer les BSA n'est pas fixe dans la mesure où il est indexé sur le cours de bourse de la société ce contrat entre le champ d'analyse d'IFRS.9.

Le contrat stipule par ailleurs que OSE aura la capacité de modifier les conditions d'exercice une fois qu'un montant minimal d'augmentation de capital de 600 k€ aura été atteint.

L'analyse du contrat a conduit la société à considérer le prix de souscription payé comme étant un prépaiement à la date de souscription. Jusqu'à l'atteinte d'un montant de 600 k€ l'augmentation de capital est comptabilisée pour son montant brut et la décote de 6% est comptabilisée en charges financières.

Une fois l'atteinte des 600 k€ OSE a la capacité de modifier les termes d'exercice et le contrat sortira alors du champs d'IFRS 9.

Les BSA résiduels sont considérés comme des instruments de capitaux propres et sont enregistrés lors de leurs exercices.

Le seuil des 600 k€ a été atteint en 2023. En 2024, le 4 novembre, Vester Finance a exercé 80 000 BSA, donnant lieu à une augmentation de capital de 16 milliers d'euros et une prime d'émission de 768 milliers d'euros.

4.5 Acquisition par la société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Mixte du 19 juin 2024 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre, en une ou plusieurs fois, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L.22-10-62 et suivants du code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) au prix d'achat maximum de 21,60 € par action hors frais et commissions, avec un plafond global de 10 millions d'euros.

Au 31 décembre 2024, la Société détenait 41 957 actions OSE Immunotherapeutics acquises pour un montant total de 318 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une plus-value nette de cession de 207 milliers d'euros sur 2024.

Ces montants ont été retraités en capitaux propres conformément à la norme IAS 32. La ligne de titres en auto-contrôle dans les capitaux propres s'élèvent donc à 448 milliers d'euros au 31 décembre 2024.

NOTE 5 : DETTES FINANCIERES

Les dettes financières sont présentées dans le tableau ci-dessous :

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 déc. 2023
Dettes locatives non courantes	2 679	3 032
PGE	739	2 505
Avance BPI COVEPIT	222	328
Avance BPI CAPACITY	-	1 531
Prêt BPI 1,5M€	1 500	1 500
Prêt Région 1,5M€	1 125	1 500
Emprunts BFR	130	358
Avances remboursables - Efficlin + Effimab	10 741	11 537
PGE Resilience	948	-
Avance TEDOPI	2 125	-
Emprunt BEI	13 349	13 754
Emprunt BEI - Composante BSA	4 780	2 496
Dettes financières non courantes (hors dette locative)	35 659	35 509
Dettes locatives courantes	595	858
PGE	1 767	1 719
Avance BPI COVEPIT	118	7
Avance BPI CAPACITY	-	1 181
Prêt BPI 1,5M€	10	16
Prêt Région 1,5M€	390	15
Emprunt BFR	237	238
Avances remboursables - Efficlin + Effimab	497	-
PGE Resilience	253	1 341
Emprunt BEI	3 927	1 886
Total dettes financières courantes (hors dette locative)	7 199	6 403
Total dettes financières	46 132	45 801

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers :

Type	< 1 an	Déc. 2026	Déc. 2027	Déc. 2028	Déc. 2029 et suivant	TOTAL
PGE	2 020	1 000	271	277	139	3 708
Avance BPI COVEPIT	118	164	59	-	-	340
Prêt BPI 1,5M€	10	300	300	300	600	1 510
Prêt Région 1,5M€	390	300	300	300	225	1 515
Emprunts BFR	237	130	-	-	-	366
Avances remboursables - Efficlin + Effimab	497	1 673	2 579	3 374	3 114	11 237
Emprunt BEI	3 927	5 592	7 757	-	-	17 276
Emprunt BEI - Composante BSA	-	-	2 823	-	1 957	4 780
Avance remboursable TEDOPI	-	-	-	-	2 124	2124
TOTAL (hors dette locative)	7 199	11 982	11 935	4 251	8 160	42 858
DETTE LOCATIVE	595	528	536	544	1 073	3 274

Dettes locatives

(Montants en milliers d'euros)	Dette locative
Au 31 décembre 2023	3 890
Augmentation	288
Réduction	(809)
Autres mouvements	(95)
Ecart de conversion	-
Au 31 décembre 2024	3 274

Dettes financières

Avances remboursables

(Montants en K€)	COVEPIT	CAPACITY	EFFIMAB	EFFI-CLIN	TEDOPI	TOTAL
Au 31 décembre 2023	335	2 712	4 838	6 698	-	14 584
Encaissement	-	-	-	-	2 107	-
Remboursement	-	(2 819)	-	(521)	-	(3 340)
Effet de la désactualisation	5	107	58	163	18-	351
Autres	-	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2024	340	-	4 896	6 341	2 125	11 593

Le montant des avances remboursables indiqué correspond aux montants perçus par la société. Toutefois, leur remboursement est conditionné au succès du produit développé dans chacun des programmes d'aides.

CAPACITY et COVEPIT

Suite à un constat d'échec, les contrats, dettes et échéanciers liés aux avances CAPACITY et COVEPIT ont été revus par avenant :

- COVEPIT : Acceptation du constat d'échec en date du 17 janvier 2023 avec abandon de créance à hauteur de 1 923 841 euros. La nouvelle dette échelonnée s'élève à 351 milliers d'euros avant actualisation. Elle sera remboursée par 8 échéances trimestrielles de 42 milliers d'euros à compter du 30 juin 2025.
- CAPACITY : Acceptation du constat d'échec et de la demande de rééchelonnement en date du 23 juin 2023 avec abandon de créance à hauteur de 1 025 386 euros. La nouvelle dette échelonnée s'élève à 2 819 320 euros. Cette dette a été remboursée intégralement au 31 décembre 2024.

EFFICLIN

Sous réserve de l'atteinte des conditions de succès du programme EFFICLIN, le remboursement de l'avance remboursable est prévu à partir du 30 juin 2025 et s'échelonnent à hauteur 16 échéances trimestrielles progressives jusqu'au 30 septembre 2028. Au cours du premier semestre 2024, un trop perçu d'un montant de 521 milliers d'euros a été reversé à la BPI.

EFFIMAB

Sous réserve de l'atteinte des conditions de succès du programme EFFIMAB, le remboursement de l'avance remboursable est prévu à partir du 31 décembre 2026 et s'échelonnent à hauteur 6 échéances annuelles progressives jusqu'au 31 décembre 2032.

TEDOPI

Le Groupe a signé le 12 juin 2024 avec la BPI un contrat aux termes duquel il bénéficie du financement du programme dénommé « TEDOPI » qui a pour objet la « réalisation d'un essai clinique pivot de phase 3 pour le vaccin thérapeutique TEDOPI comme traitement de deuxième ligne dans la population de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) HLA-A2 positif ».

L'aide prend la forme d'une Avance Remboursable uniquement, d'un montant de 8 472 milliers d'euros, représentant 35% des coûts du programme. La durée du programme est de 51 mois et prendra fin le 1^{er} avril 2028. L'avance remboursable est rémunérée au taux de 5,11%, analysé comme un taux de marché. Au 31 décembre 2024, la société a encaissé 2 017 milliers d'euros au titre de cette avance.

Le remboursement interviendra sur une base trimestrielle à compter du 31 décembre 2030, sauf en cas d'échec du Programme (échec technico-économique et échec commercial). En tout état de cause, si aucun remboursement n'est intervenu dans un délai de 10 ans à compter du dernier versement de l'aide, le contrat sera résilié de plein droit sans autre formalité et le Groupe sera délié de toute obligation de paiement des retours financiers.

Prêt garanti par l'Etat

(Montants en K€)	PGE	PGE RESILIENCE	TOTAL
Au 31 décembre 2023	4 224	1 341	5 565
Encaissement	-	-	-
Remboursement	(1 753)	(122)	(1 875)
Effet de la désactualisation	36	(18)	18
Autres	-	-	-
Au 31 décembre 2024	2 507	1 201	3 708

Pour faire face aux conséquences financières de la pandémie COVID-19, un Prêt Garanti par l'Etat a été octroyé le 5 mai 2020 pour un montant total de 6 960 milliers d'euros réparti entre 3 banques (CIC, CM et BNP).

Ce financement est un prêt de trésorerie d'un an immédiatement mis à disposition de l'emprunteur pour l'intégralité de son montant à la date du déblocage des fonds sur son compte-courant. Le remboursement du capital et le paiement des intérêts et des accessoires interviendra en une fois à la date d'échéance annuelle du crédit, avec la possibilité pour l'emprunteur de demander le rééchelonnement des sommes dues à l'échéance sur une période supplémentaire de 4 ans. La direction a levé l'option lui permettant de rembourser ce prêt à échéance 5 ans.

Les avenants d'amortissements optionnel aux Prêts Garanti par l'Etat correspondant aux levées d'option étalant le remboursement sur 5 ans ont été signées fin mars 2021.

Les sommes reçues et conditions se présentent selon les modalités suivantes :

- Crédit Mutuel : 2 300 milliers d'euros reçus le 06/05/2020. 48 mensualités avec une première échéance le 05/06/2022 et une dernière échéance le 05/05/2026. (Taux fixe : 0,70 % / TEG : 1,39 % par an).
- BNP : 2 300 milliers d'euros reçus le 06/05/2020. 48 mensualités avec une première échéance le 05/06/2022 et une dernière échéance le 05/05/2026. (Taux fixe : 0,75 % / TEG : 1,44 % par an). Une commission complémentaire a été comptabilisée en date du 30/07/2021 pour 48 489 euros. La somme totale due à la clôture s'élève donc à 2 348 489 euros.
- CIC : 2 360 milliers d'euros reçus le 18/05/2020. 48 mensualités avec une première échéance le 15/06/2022 et une dernière échéance le 15/05/2026. (Taux fixe : 0,70 % / TEG : 1,39 % par an).

Prêt garanti par l'Etat Résilience 2023

Pour faire face aux conséquences du conflit russo-ukrainien qui a impacté ses essais cliniques, un Prêt Garanti par l'Etat a été octroyé mi 2023 pour un montant total de 1 323 milliers d'euros réparti entre 3 banques (CIC, CM et BNP).

Ce financement est un prêt de trésorerie d'un an immédiatement mis à disposition de l'emprunteur pour l'intégralité de son montant à la date du déblocage des fonds sur son compte-courant. Le remboursement du capital et le paiement des intérêts et des accessoires interviendra en une fois à la date d'échéance annuelle du crédit, avec la possibilité pour l'emprunteur de demander le rééchelonnement des sommes dues à l'échéance sur une période supplémentaire de 4 ans. Cette option a été levée au cours du 1^{er} semestre 2024.

Les sommes reçues et conditions se présentent selon les modalités suivantes :

- BNP : 441 milliers d'euros reçus le 30/05/2023, remboursés sur 60 mois à compter du 30 juin 2024. (Taux fixe : 3,65 %)
- CIC : 441 milliers d'euros reçus le 20/06/2023, remboursés sur 60 mois à compter du 20 juillet 2024. (Taux fixe : 3,50 %)
- Crédit Mutuel : 441 milliers d'euros reçus le 01/07/2023, remboursés sur 60 mois à compter du 31 juillet 2024. (Taux fixe : 3,50 %).

Emprunts bancaires

(montants en K€)	PRET BPI 1,5 M€	PRET REGION 1,5 M€	PRET CIC 400 K€	PRET CM 300 K€	TOTAL
Au 31 décembre 2023	1 515	1 516	327	269	3 627
Encaissement	-	-	-	-	-
Remboursement	-	-	(180)	(48)	(228)
Effet de la désactualisation	(5)	(1)	(1)	(1)	(8)
Autres	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2024	1 510	1 515	146	221	3 391

Prêt BPI 1500 k€

Pour soutenir la Société dans l'avancement du développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi®, la BPI a octroyé à la Société un Prêt le 2 mai 2023 pour un montant total de 1 500 milliers d'euros.

Ce test est nécessaire pour identifier les patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), éligibles à un traitement par Tedopi® dans le prochain essai clinique pivot de phase 3 en préparation,

Ce financement est un prêt de 95 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 1 500 milliers d'euros reçus le 14/06/2023. 32 trimestres avec une première échéance le 30/06/2026 et une dernière échéance le 31/03/2031. (Taux fixe : 4,04 % par an).

Prêt CIC 400 k€

Pour renforcer la trésorerie de la Société, un prêt a été octroyé par la CIC le 15 juin 2023 pour un montant total de 400 milliers d'euros. Ce financement est un prêt de 36 mois avec une première échéance le 25 juin 2023 et une dernière échéance le 25 mai 2026, au taux fixe annuel de 4,17 %.

Prêt CM 300 k€

Pour renforcer la trésorerie de la Société, un prêt a été octroyé par le CM en août 2023 pour un montant total de 300 milliers d'euros. Ce financement est un prêt de 36 mois avec une première échéance le 31 août 2023 et une dernière échéance le 31 juillet 2026, au taux fixe annuel de 4,15 %.

Emprunt BEI

Évolution de la dette financière au 31 décembre 2024 :

(Montants en K€)	TRANCHE 1	TRANCHE 2	TOTAL
Au 31 décembre 2023	7 333	8 307	15 640
Encaissement	-	-	-
Remboursement	-	-	-
Intérêts en trésorerie	500	500	1 000
Effet de la désactualisation	1 260	376	1 636
Intérêts payés	(500)	(500)	(1 000)
Au 31 décembre 2024	8 666	8 611	17 277

Evolution du dérivé au 31 décembre 2024 :

(Montants en K€)	DERIVE BSA TRANCHE 1	DERIVE BSA TRANCHE 2	TOTAL
Au 31 décembre 2023	1 451	1 045	2 496
Variation de la juste valeur	1 371	913	2 284
Autre	-	-	-
Au 31 décembre 2024	2 823	1 957	4 780

Tranche 1

Début juillet 2021, la Société a reçu le versement de 10 M€ au titre de la première tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI) le 12 février 2021.

Ce type de financement, accordé par la BEI, et bénéficiant d'une garantie de la Commission européenne dans le cadre du Fonds Européen pour les Investissements Stratégiques (dit « Plan Juncker »), vise à soutenir des projets de recherche et d'innovation développés par des entreprises à fort potentiel de croissance.

Cette première tranche porte un intérêt fixe annuel de 5 % payé annuellement, sur une maturité de cinq ans.

Cet emprunt est comptabilisé à sa date d'octroi à la juste-valeur puis comptabilisé ultérieurement au coût amorti. Le taux d'intérêt effectif (TEI) de la tranche 1 a été estimé à 18,564 %.

La première tranche est accompagnée de l'émission de bons de souscription d'actions (BSA T1) au profit de la BEI ouvrant droit, en cas d'exercice, à la souscription de 850.000 actions de la Société (soit 4,44 % du capital social sur une base non diluée). Les BSA T1 ne font pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur un quelconque marché.

Le prix de souscription est de 0,01 euro par BSA, soit 8.500 euros.

Ces BSA sont assortis d'une option de vente des BSA à la main de la BEI. Les caractéristiques de cette option sont les suivantes :

BSA BEI (put) TRANCHE A	
Type d'option	Option de vente
Sous-jacents	BSA
Quantité	850 000
Prix de vente d'un BSA	Spot de l'action OSE - Prix d'exercice
Date d'attribution	08/07/2021
Période d'exercice	08/07/2021 - 09/07/2026
Option plafonnée à un paiement de 15 M€ (cette option ne sera exercée le cas échéant que pour la quantité de BSA permettant d'obtenir un paiement de 15 M€, le reste des BSA sera conservé par la BEI)	
Condition d'exercice de l'option :	
	- Changement de contrôle de l'émetteur
	- Arrivée à maturité
	- Remboursement de l'emprunt
	- Défaut de paiement de l'émetteur

Ces BSA sont également assortis d'une option d'achat des BSA à la main de la Société. Les caractéristiques de cette option sont les suivantes :

BSA BEI (call) TRANCHE A	
Type d'option	Option d'achat
Sous-jacents	BSA
Quantité	850 000
Prix d'achat d'un BSA	Spot de l'action OSE - Prix d'exercice
Date d'attribution	08/07/2021
Période d'exercice	08/07/2021 - 09/07/2033
Condition d'exercice de l'option :	
	- Sortie, ie. transfert de l'ensemble des actions des actionnaires clef vers un tiers
	- Les BSA doivent être exerçables et non exercés

La valorisation des BSA T1 au 31 décembre 2024 se décompose en :

- BSA émis, hors options complémentaires – partie (1) : +4.31 €/action
- Option de vente à la main de la Banque – partie (2) : +0.00 €/action
- Option d'achat à la main de la Société – partie (3) : -0.99 €/action

Soit un total de **3.32 €/action**. Pour l'ensemble des 850 000 BSA T1 émis, la valorisation se monte donc à 2 823 milliers d'euros.

Compte tenu des caractéristiques du contrat d'emprunt, cet instrument financier est considéré comme un instrument hybride constitué d'un hôte (dette) et de dérivés incorporés (BSA Call and Put)

- La dette (relative à la tranche 1) est évaluée selon la méthode du coût amorti incluant des frais d'émission correspondant à la juste valeur des BSA (à la date d'émission) pour 4,19 millions d'euros et tenant compte d'un TIE de 18,56 %.
- Les BSA T1 constituent des dérivés passifs à évaluer en juste valeur par résultat à chaque clôture.

Tranche 2

Début décembre 2022, la Société a reçu le versement de 10 M€ au titre de la deuxième tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI) le 12 février 2021.

Cette deuxième tranche porte un intérêt fixe annuel de 5 % payé annuellement, sur une maturité de cinq ans.

Cet emprunt est comptabilisé à sa date d'octroi à la juste-valeur puis comptabilisé ultérieurement au coût amorti. Le taux d'intérêt effectif (TEI) de la tranche 2 a été estimé à 10,48%.

La deuxième tranche (T2) est accompagnée de l'émission de bons de souscription d'actions (BSA T2) au profit de la BEI ouvrant droit, en cas d'exercice, à la souscription de 550.000 actions de la Société (soit 2,97 % du capital social sur une base non diluée). Les BSA ne font pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur un quelconque marché.

Le prix de souscription est de 0,01 euro par BSA, soit 5.500 euros.

Ces BSA T2 sont assortis d'une option de vente des BSA à la main de la BEI. Les caractéristiques de cette option sont les suivantes :

BSA BEI (put) TRANCHE B	
Type d'option	Option de vente
Sous-jacents	BSA
Quantité	550 000
Prix de vente d'un BSA	Spot de l'action OSE - Prix d'exercice
Date d'attribution	01/12/2022
Période d'exercice	01/12/2022 - 01/12/2027
Option plafonnée à un paiement de 15 M€ (cette option ne sera exercée le cas échéant que pour la quantité de BSA permettant d'obtenir un paiement de 15 M€, le reste des BSA sera conservé par la BEI)	
Condition d'exercice de l'option :	
	- Changement de contrôle de l'émetteur
	- Arrivée à maturité
	- Remboursement de l'emprunt
	- Défaut de paiement de l'émetteur

Ces BSA T2 sont également assortis d'une option d'achat des BSA à la main de la Société. Les caractéristiques de cette option sont les suivantes :

BSA BEI (call) TRANCHE B	
Type d'option	Option d'achat
Sous-jacents	BSA
Quantité	550 000
Prix d'achat d'un BSA	Spot de l'action OSE - Prix d'exercice
Date d'attribution	01/12/2022
Période d'exercice	01/12/2022 - 01/12/2027
Condition d'exercice de l'option :	
	- Sortie, ie. transfert de l'ensemble des actions des actionnaires clef vers un tiers
	- Les BSA doivent être exerçables et non exercés

La valorisation des BSA T2 au 31 décembre 2024 se décompose en :

- BSA T2 émis, hors options complémentaires – partie (1) : +5.00 €/action
- Option de vente à la main de la Banque – partie (2) : +0.00 €/action
- Option d'achat à la main de la Société – partie (3) : -1.44 €/action

Soit un total de **3.56 €/action**. Pour l'ensemble des 550 000 BSA T2 émis, la valorisation se monte donc à 1 957 milliers d'euros.

Compte tenu des caractéristiques du contrat d'emprunt, cet instrument financier est considéré comme un instrument hybride constitué d'un hôte (dette) et de dérivés incorporés (BSA Call and Put)

- La dette (relative à la tranche 2) est évaluée selon la méthode du coût amorti incluant des frais d'émission correspondant à la juste valeur des BSA (à la date d'émission) pour 2,05 millions d'euros et tenant compte d'un TIE de 10,48 %.
- Les BSA T2 constituent des dérivés passifs à évaluer en juste valeur par résultat à chaque clôture.

La valorisation de l'intégralité des BSA (T1 et T2) adossée à cet emprunt au 31 décembre 2024 s'élève à **4,80 millions d'euros** et l'impact de variation de juste valeur par résultat à **2,28 millions d'euros**.

NOTE 6 : PASSIFS COURANTS

6.1. Fournisseurs et comptes rattachés

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 déc. 2023
Dettes fournisseurs	3 397	6 360
Factures non parvenues	4 327	2 938
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 724	9 299

Le poste de dettes fournisseurs et comptes rattachés est stable comparé au 31 décembre 2023.

6.2. Dettes fiscales et sociales

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 déc. 2023
Personnel et comptes rattachés	373	925
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	2 030	811
Autres impôts et taxes et versements assimilés	261	131
Dettes fiscales et sociales	2 664	1 867
Passif d'impôt exigible		21
Total dettes fiscales et sociales	2 664	1 888

La hausse du poste de dettes fiscales et sociales s'expliquent par l'accroissement de l'activité du Groupe.

6.3. Autres passifs courants

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Produits constatés d'avance	2 034	347
Divers	5	4
Total autres passifs courants	2 039	351

L'augmentation des produits constatés d'avance est liée au contrat signé avec AbbVie (cf. note 8.1) pour un montant de 1 897 milliers d'euros.

NOTE 7 : PASSIFS NON COURANTS

7.1. Provisions

Les provisions s'analysent comme suit :

PROVISIONS (montants en K€)	Engagement de retraite	Risques et litiges	TOTAL
Au 31 décembre 2023	429	-	429
Dotation / coût des services passés	(69)	-	(69)
Coût financiers	16	-	16
Reprise	-	-	-
Écarts actuariels	39	-	39
Au 31 décembre 2024	415	-	415

Provision pour engagement retraite

La provision engagement retraite est évaluée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective de l'industrie pharmaceutique et selon la nouvelle méthode IFRIC. Les hypothèses retenues sont les suivantes :

- Tableau de mortalité : table réglementaire TH/TF 00-02,
- Age de la retraite estimé : 64 ans,
- Coefficient de revalorisation des salaires : 2 %,
- Rotation des effectifs : turn-over faible,
- Taux d'actualisation : 3,35 %
- Taux de cotisations sociales : entre 44 % et 46 % selon les catégories.

7.2. Produits différés non courants

Au 31 décembre 2024, le Groupe a reconnu 100 milliers d'euros de produits différés au titre des ventes compassionnelles réalisées en 2024.

NOTE 8 : RESULTAT OPERATIONNEL

8.1. Revenus des accords de collaboration

Au 31 décembre 2024, les revenus opérationnels se décomposent comme suit :

(Montants en K€)	Chiffre d'affaires 31 déc. 2024	Produits const. d'avance 31 déc. 2024	Chiffre d'affaires 31 déc. 2023	Produits const. d'avance 31 déc. 2023
Contrat ABBVIE	43 148	1 897	-	-
Contrat BI (2018) - Refacturation coûts directs	1 126	137	1 873	347
Contrat BI (2018) - Amendement 2024	25 300	-	-	-
Contrat Servier - Refacturation prod. lots techniques	-	-	229	-
Contrat Veloxis - refacturation propriété intellectuelle	162	-	53	-
Ventes de flacons Tedopi dans la cadre de l'EAP*	140	100	72	-
Au 31 décembre 2024	69 876	2 134	2 227	347

*EAP = Early Access to medicinal products (autorisation d'accès compassionnel)

Le chiffre d'affaires de 69 877 milliers d'euros est composé des produits issus des contrats avec nos partenaires industriels :

Contrat AbbVie

Dans le cadre de ce contrat entré en application le 15 avril 2024, OSE octroie à ABBVIE une licence exclusive sur des droits de propriété intellectuelle du produit OSE-230. A ce titre, la Société bénéficie d'un paiement initial de 48 000 milliers de dollars (soit 45 045 milliers d'euros). Le contrat prévoit également des paiements d'étapes et des royalties sur les ventes.

L'analyse du contrat BI au regard de la norme IFRS.15 a fait ressortir deux obligations de performance :

- Une licence exclusive.
- Des travaux de développement prévus au contrat (le « Transition Development Plan »).

Le prix de transaction est composé :

- D'un upfront,
- De milestones de développement,
- De royalties.

Le prix de transaction est alloué aux deux obligations de performance identifiées en utilisant la méthode résiduelle. Le prix de transaction des travaux de développement a été évalués à 7,9 millions d'euros (comprenant une marge à deux chiffres) et le prix de la licence à 37,1 millions d'euros.

Le chiffre d'affaires alloué à la licence est reconnu à la date de cession de la licence, correspondant à la date de signature du contrat, soit un montant de 37,1 millions d'euros au 31 décembre 2024.

Le chiffre d'affaires alloué aux travaux de développement est reconnu à l'avancement des coûts et s'élève à 6 044 milliers d'euros au 31 décembre 2024. Un produit différé d'un montant de 1 897 milliers d'euros a été reconnu au titre des travaux restant à réaliser.

L'évaluation du chiffre d'affaires attribué à la licence est variable compte tenu de l'incertitude liés à l'atteinte des jalons (milestones) et des royalties. A chaque atteinte de jalon (milestones), celui-ci devenant hautement probable, il peut être réintégré au prix de transaction et ainsi reconnu en chiffre d'affaires. Par ailleurs, tant qu'OSE participe au développement, une partie du prix de transaction doit être allouée aux prestations de développement.

Boehringer Ingelheim (BI)

L'analyse du contrat BI au regard de la norme IFRS.15 a fait ressortir deux obligations de performance :

- Une licence sur la technologie d'OSE liée à OSE-172 pour le développement et la commercialisation
- Une prestation de développement

Le prix de transaction est composé

- D'un upfront,
- De milestones de développement,
- De royalties,
- De la refacturation d'une partie des frais de développement.

Le prix de transaction est alloué aux deux obligations de performance identifiées en utilisant la méthode résiduelle.

Le chiffre d'affaires alloué à la licence est reconnu à la date de cession de la licence, correspondant à la date de signature du contrat. Néanmoins, l'évaluation du chiffre d'affaires attribué à la licence est variable compte tenu de l'incertitude liés à l'atteinte des jalons (milestones) et des royalties.

À chaque atteinte de jalon (milestones), celui-ci devenant hautement probable, il peut être réintégré au prix de transaction et ainsi reconnu en chiffre d'affaires. Par ailleurs, tant qu'OSE participe au développement, une partie du prix de transaction doit être allouée aux prestations de développement.

En conséquence il a été reconnu en chiffre d'affaires :

- Au titre de 2024 : 1 126 milliers d'euros liés à la refacturation de coûts de développement incluant un pourcentage de marge (à deux chiffres) et reconnu au rythme des coûts engagés.
- Au titre de 2023 : 1 872 milliers d'euros liés à la refacturation de coûts de développement incluant un pourcentage de marge (à deux chiffres) et reconnu au rythme des coûts engagés.

Le 21 mai 2024, OSE et BI ont signé un amendement au contrat conduisant à abaisser le montant de royalties prévu dans le contrat initial, en contrepartie des paiements prenant la forme d'un rachat de royalties. Le contrat prévoit 2 étapes possibles :

- Un premier rachat partiel des royalties à effet immédiat, en contrepartie d'un paiement unique de 25,3 millions d'euros.
- Un second rachat partiel facultatif des royalties, pouvant être exercé à la main de BI à tout moment avant le lancement de la phase III, pour un montant forfaitaire de 33 millions d'euros.

Au 31 décembre 2024, les 25,3 millions d'euros ont été reconnus en revenus. Le second rachat facultatif ne sera reconnu en revenu qu'à la date du potentiel exercice du rachat partiel par BI.

Servier

Suite à la décision commune de Servier et d'OSE de mettre fin au contrat en 2023, la société a refacturé au cours de l'exercice 2023, à l'euro, 229 milliers d'euros de frais de production de lots cliniques et une partie des frais de propriété intellectuelle.

Veloxis

L'analyse du contrat Veloxis au regard de la norme IFRS 15 a fait ressortir deux obligations de performance :

- Transfert de la propriété intellectuelle (molécule FR104)
- Ventes de produits relatifs à la molécule FR104

Le prix de transaction est alloué aux deux obligations de performance identifiées en proportion des prix de vente spécifiques de chacune de ces obligations. Il est appliqué une marge à deux chiffres sur la vente des produits. Le chiffre d'affaires alloué à la licence est reconnu à la date de cession de la licence, correspondant à la date de signature du contrat. Le chiffre d'affaires alloué à la vente de produits est reconnu au moment de la livraison.

En conséquence, il a été reconnu en chiffre d'affaires :

- Au cours de l'exercice 2024, 162 milliers d'euros liés à la refacturation de frais de propriété intellectuelle ;
- Au cours de l'exercice 2023, 53 milliers d'euros liés à la refacturation de frais de propriété intellectuelle ;

8.2. Autres revenus

Le 21 mai 2024, OSE et BI ont signé un Asset Purchase Agreement portant sur la cession d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting'¹³ anti-PD1/cytokine. La transaction est rémunérée :

- par un paiement immédiat de 13,5 millions d'euros
- par un potentiel paiement d'étape d'un montant de 17,5 millions d'euros, dont BI est redevable à la date de début d'un éventuel développement clinique.

S'agissant d'une cession d'actif incorporel, la société reconnaît les produits liés au contrat en « Autres produits », conformément à IAS 38. Le transfert de l'actif étant effectif dès la date de signature du contrat, les 13,5 millions d'euros sont reconnus immédiatement. Le paiement d'étape sera reconnu en cas de réalisation de la condition.

8.3. Frais de recherche et développement

FRAIS DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT (montants en K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Sous-traitance	22 443	15 231
Honoraires	1 962	1 685
Consommables et petits équipements	1 060	957
Publicités et relations presse	15	48
Charges de personnel	7 095	6 238
Dotation/reprise aux amortissements et provisions	2 890	2 731
Provision pour Risques/Litiges	170	(296)
Impôts et taxes	-	70
Autres	161	230
Frais de recherche et développement (hors subventions reçues)	35 796	26 984
Crédit d'impôt recherche	(5 302)	(5 785)
Subventions	(50)	(3 951)
Total des dépenses de recherche et développement	30 444	17 158

¹³ Cis-targeting: les anticorps bispécifiques ont la capacité de cibler des cellules dans une orientation de liaison cis ou trans. Dans la liaison trans, l'anticorps reconnaît deux antigènes différents, chacun exprimé sur une population de cellules distincte de l'autre, et peut lier entre elles deux populations différentes de cellules (par exemple, les cellules T « engagées »). L'anticorps bispécifique de la liaison cis cible deux antigènes exprimés sur la même cellule, permettant une activation préférentielle des types souhaités de cellules immunitaires tout en minimisant l'activation des autres cellules (Segués A. et al. International Review of Cell and Molecular Biology 2022).

En 2023, compte tenu d'un contexte économique tendu, la Direction avait mis en place un plan de réduction des dépenses opérationnelles et sociales qui s'était traduit par une baisse générale des dépenses (consommables, honoraires, etc.).

Depuis le premier semestre 2024, les activités ont pu reprendre. Ainsi, les charges de sous-traitance sont expliquées par les phases de développement des produits, et notamment le lancement de l'essai clinique de phase 3 pour Tedopi, incluant le développement d'un test compagnon, la fin de l'essai clinique de phase 2 pour OSE-127, l'essai clinique de phase 1 pour OSE-129, les coûts de CMC et d'étude de toxicologie préclinique pour OSE-230.

En 2023, le poste subvention s'expliquait par l'abandon de créance de l'avance remboursable du PSPC Covepit, pour 2 949 milliers d'euros.

Après déduction du CIR et des subventions, le montant total des frais de R&D s'élève à 30 444 milliers d'euros.

8.4. Frais généraux

FRAIS GENERAUX (montants en K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Honoraires	1 792	2 109
Consommables et petits équipements	82	12
Publicités et relations presse	395	68
Charges de personnel	2 062	1 803
Dotations aux amortissements et provisions	421	793
Provision pour Risques/Litiges	(170)	(65)
Impôts et taxes	271	53
Jetons de présence	265	252
Entretien	341	210
Autres	1 071	780
Frais généraux	6 531	6 015

Les honoraires comprennent les prestations juridiques, financières (communication financière, comptabilité...), et ressources humaines. La diminution par rapport à 2023 s'explique par la poursuite du plan de réduction des dépenses. Figurait également en 2023 les frais de commissions pour la mise en place du plan d'Equity Line.

La hausse des charges de personnel s'explique notamment par l'attribution de primes exceptionnelles faisant suite à la signature des partenariats structurants pour la Société, et le rattrapage de salaire sur 2024 des salaires réduits en 2023 des dirigeants.

Le poste « Autres » reprend majoritairement les charges locatives.

8.5. Charges liées aux paiements en actions

Les avantages liés à l'attribution de BSA et SO en 2024 s'analysent comme suit :

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 déc. 2023
Charges liées aux paiements en actions	2 724	2 034

La charge totale de 2024 et 2023, s'élevant respectivement à 2 724 et 2 034 milliers d'euros se composent de 2 088 et 1 746 milliers d'euros de charges liées aux mandataires sociaux, salariés ou consultants (cf. note 4.3) et 636 et 288 milliers d'euros de contribution patronale sur actions gratuites.

8.6. Charges de personnel

Les charges de personnel imputées en frais de recherche et développement pour 2 062 milliers d'euros et en frais généraux pour 7 095 milliers d'euros se répartissent comme suit :

(Montants en K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Salaires et charges sociales	7 232	8 079
Jetons de présence	265	252
Engagements de retraite	(69)	(39)
Total frais de personnel hors IFRS 2	7 428	8 293
Charges liées aux paiements en actions relatives au personnel	2 088	1 886
Total charge IFRS 2	2 088	1 886

Au 31 décembre 2024, l'effectif moyen s'élève à 56 contre 62 au 31 décembre 2023.

NOTE 9 : RESULTAT FINANCIER

RÉSULTAT (montants en K€)	FINANCIER	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Gain de change		(4)	107
Revenus sur équivalents de trésorerie		1 467	335
Variation juste valeur dérivé passif (BSA)			1 733
Variation juste valeur VMP		232	3
Total des produits financiers		1 695	2 177
Perte de change		12	143
Charges d'intérêts		3 122	2 138
Variation juste valeur dérivé passif (BSA)		2 284	
Intérêts Dettes Locatives		50	57
Autres charges financières		130	74
Total des charges financières		5 598	2 412
Résultat financier		3 903	(235)

La variation du résultat financier s'explique principalement par :

- La variation de juste valeur du dérivé passif BSA dans le cadre du contrat BEI, qui représente une charge de 2,3 millions d'euros (comparé à un produit de 1,7 million d'euros en juin 2023) ;
- La hausse de la charge d'intérêts, en lien principalement avec l'emprunt BEI.

NOTE 10 : IMPOT SUR LES SOCIETES

10.1. Actif d'impôt différé

La société a constaté un impôt différé actif au titre des brevets OPI (filiale Suisse) valorisés à 1,3 millions d'euros calculé sur la base d'un taux d'imposition à 14,70 % (taux suisse de droit commun).

Au 31 décembre 2024, l'actif d'impôt différé s'élève à 191 milliers d'euros (contre 195 milliers d'euros au 31 décembre 2023).

10.2. Passif d'impôt différé net

Compte tenu de son niveau de développement, la société ne reconnaît des impôts différés actifs qu'à hauteur de ses passifs d'impôts comptabilisés sous la forme d'IDP dont elle pourra éviter le paiement, même en l'absence de toute prévision de bénéfice. Au 31 décembre 2024, le montant des déficits indéfiniment reportables s'élève à 102,1 millions d'euros.

En 2016, la société avait constaté un impôt différé passif au titre des molécules FR104 et OSE-127 valorisées à 52,6 millions d'euros. Par conséquent, la société reconnaissait ses actifs d'impôts différés à la hauteur de ses passifs d'impôts différés. Au 31 décembre 2018, le passif d'impôt différé net s'élevait ainsi à 2 010 milliers d'euros.

Depuis le 1^{er} janvier 2019, dans le cadre de la loi de finance 2019 modifiant le régime d'imposition des produits de cession ou concession des brevets, la société a retenu un taux d'impôt différé de 10 % pour le calcul des impôts différés passifs et actifs générés en France.

Dans la cadre des précisions administratives du 22 avril 2020, il est admis que les résultats bénéficiaires éligibles au régime de faveur puissent être compensé avec les déficits fiscaux reportables au 31 décembre 2019.

Par conséquent, les impôts différés actifs sur reports déficitaires ont été reconnus à hauteur des impôts différés passifs (avec l'application du plafonnement d'imputation des déficits reportables).

Les impôts différés actifs sur reports déficitaires reconnus au 31 décembre 2024 s'élèvent à 4 325 milliers d'euros. Ainsi, au 31 décembre 2024, le passif d'impôt différé net s'élève à 1 075 milliers d'euros.

10.3. Charges d'impôt

Au 31 décembre 2024, le groupe a généré une charge nette d'impôt de (2 387) milliers d'euros qui se décompose comme suit :

- Une charge d'impôt exigible s'élevant à 2 615,
- Un produit d'impôt différé net pour 236 milliers d'euros correspondant principalement à :

La preuve d'impôt se décompose comme suit :

Rapprochement entre le taux d'imposition théorique et effectif (montants en K€)	31 déc. 2024
Résultat net (perte)	37 445
Impôts sur les bénéfices	(2 387)
Résultat avant impôts	39 832
Taux d'imposition légal en France	10%
Impôt théorique au taux courant en France	3 983
Différences permanentes	(577)
Utilisation de déficits antérieurs	(3 491)
CET	80
Déficit fiscal non activé et fiscalité différée non comptabilisée	2 392
Charge/produit d'impôt du groupe	2 387
<i>Taux effectif d'impôt</i>	<i>6,2%</i>

Les différences permanentes comprennent principalement l'impact du Crédit d'impôt recherche (produit opérationnel non imposable fiscalement) ainsi qu'à la charge comptabilisée au titre d'IFRS 2.

En 2024, la société a consommé 33,9 millions de déficits.

NOTE 11 : ENGAGEMENTS

11.1. Engagements reçus au titre de contrats de licence et de distribution le cas échéant

Dans le cadre d'accords de licence et de distribution, la société BOEHRINGER INGELHEIM, la société RAFA, la société CKD et la société Veloxis se sont engagées à verser à la société :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes de développement et d'atteinte de chiffre d'affaires ;
- Des royalties lors de la commercialisation des produits.

11.2. Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec SELEXIS

Dans le cadre d'accords de licence commerciale signé avec la société SELEXIS, la société OSE IMMUNOTHERAPEUTICS s'est engagée à verser à la société SELEXIS :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par SELEXIS ;
- Des royalties ou milestones (sur option en fonction du niveau des ventes) lors de la commercialisation des produits.

11.3. Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec l'Inserm

Deux contrats d'exploitation ont été établis avec l'INSERM Nantes :

- En octobre 2011 pour le projet MD707, incluant le dépôt d'un brevet en copropriété ; et
- En mars 2013 pour le projet FR104/VEL-101 incluant le dépôt d'un brevet en copropriété.

Ces contrats accordent les droits d'exploitations mondiaux sur la licence de brevet pour chacun des projets.

Pour FR104/VEL-101, OSE Immunotherapeutics a signé avec Veloxis un contrat de sous-licence, qui prévoit de verser des redevances calculées sur les revenus de sous-licences.

11.4. Autres engagements hors bilan

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Memopi® (dont Tedopi®) auprès de la société pharmaceutique Takeda, la Société s'est engagée à verser un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit puis des royalties limitées à un seul chiffre sur les ventes futures.

Les engagements suivants sont transférés à la Société par voie de fusion-absorption.

Nantissements accordés

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du Crédit Mutuel à hauteur de 90 milliers d'euros.

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du CIC à hauteur de 146 milliers d'euros.

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du CIC à hauteur de 161 milliers d'euros.

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du CIC à hauteur de 120 milliers d'euros.

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit de la BEI à hauteur de 230 milliers d'euros.

Garanties accordées

Garantie de paiement de loyer au profit du CIC pour 18 milliers d'euros.

Garantie de paiement de loyer supplémentaires au profit du CIC pour 307 milliers d'euros

Garanties reçues

La société bénéficie d'une garantie de la part de Bpifrance entre 70 % et 90 % des montants d'origine dans le cadre de ses emprunts PGE et BFR auprès de la BNP, du Crédit Mutuel et du CIC.

La société ne dispose pas d'autres engagements hors bilan à la clôture.

NOTE 12 : RESULTAT PAR ACTION

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

RÉSULTAT PAR ACTION	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	21 808 105	19 562 137
Résultat net (perte) de l'exercice	37 445	(23 003)
Résultat de base par action (€/action)	1,71	(1,18)
Résultat dilué par action (€/action)	1,46	(1,18)

NOTE 13 : GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers du groupe sont constitués de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la société. La politique du groupe est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

13.1. Risque de liquidité

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité, elle a considéré que sa trésorerie disponible à la date de situation ainsi que les flux futurs de trésorerie lui permettront de financer ses études cliniques.

13.2. Risque de change

L'exposition de la Société au risque de change résulte uniquement de relations commerciales avec des clients et des fournisseurs situés hors de la zone euro (devises en USD, GBP).

La société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change.

La société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

13.3. Risque de crédit

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions liées au crédit clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif au regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

13.4. Risque de taux d'intérêt

Non applicable.

NOTE 14 : PARTIES LIEES

14.1. Rémunération des dirigeants et des membres du conseil d'administration

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations versées aux dirigeants et aux membres du conseil d'administration s'analysent de la façon suivante :

RÉMUNÉRATION DES MANDATAIRES SOCIAUX (Montants en K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Salaires et autres avantages à court terme *	1 504	711
Jetons de présence	265	252
Paielements fondés sur des actions **	1 406	1 315
Honoraires	-	13
TOTAL	3 175	2 292

* Hors charges sociales, dont 604 K€ de primes exceptionnelles

** Relatifs à l'attribution d'actions gratuites et de BSA/BSPCE

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 4.3.

La hausse des salaires des dirigeants en 2024 s'explique par :

- Le rattrapage des salaires diminués en 2023, sur 2024 ;
- L'attribution des primes exceptionnelles faisant suite à la signature des contrats de partenariats structurants pour la Société.

NOTE 15 : EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Partenariats stratégiques

En janvier 2025, OSE Immunotherapeutics et Scienta Lab, une société de precision leader de l'immunologie de précision alimentée par l'Intelligence Artificielle (IA), ont annoncé une collaboration stratégique visant à utiliser la plateforme d'IA avancée de modélisation des maladies inflammatoires de Scienta Lab pour identifier des marqueurs prédictifs de l'efficacité de traitements d'immunothérapie.

Remboursement anticipé partiel de la Tranche A de l'emprunt BEI

Le 10 janvier 2025, la société a procédé à un remboursement partiel anticipé de la Tranche A de la dette BEI pour un montant de 3 millions d'euros.

Gouvernance

Comité de Direction

En janvier 2025, la Société a annoncé la nomination du Dr. Sonya Montgomery au poste de Chief Development Officer. Sonya fera partie du Comité exécutif d'OSE Immunotherapeutics dans le cadre d'une approche stratégique visant à renforcer les capacités de développement de la Société.

Le Dr. Sonya Montgomery bénéficie de plus de 20 ans d'expérience dans la direction de stratégies de recherche et développement menée au sein de grandes sociétés des sciences de la vie. Elle supervisera les activités de développement des actifs clés de la Société et de développement stratégique du portefeuille de produits précliniques et cliniques, et la coordination des activités de développement entre les équipes de fabrication, d'approvisionnement, de développement translationnel et biomarqueurs, ainsi que des alliances pharmaceutiques et des activités médico-marketing.

Développement du portefeuille clinique

OSE-127 (Lusvertikimab)

En janvier 2025, la Société a annoncé présenter trois abstracts scientifiques sur Lusvertikimab, antagoniste de l'IL-7 récepteur en développement clinique dans la rectocolite hémorragique, en présentation orale plénière, présentation orale digitale et poster au 20ème congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) qui s'est tenu du 19 au 22 février 2025 à Berlin.

En février 2025, la Société a présenté des données précliniques positives sur la combinaison de l'anti-IL-7 récepteur (IL-7R) avec des anticorps monoclonaux (mAb) anti-IL-12/23 dans la colite chronique, au 20ème congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) qui s'est tenu à Berlin du 19 au 22 février 2025.

BBI 765063 & BI770371

Boehringer Ingelheim a annoncé en janvier 2025, lors de sa revue de portefeuille le lancement d'une étude de phase 2 pour les patients atteints de cirrhose du foie causée par la MASH.

TEDOPI

En mars 2025, OSE Immunotherapeutics et le groupe GERCOR ont annoncé que l'étude TEDOPaM (essai GERCOR D17-01 PRODIGE 63) avait atteint son objectif principal. Cet essai clinique de Phase 2, promu et mené par le groupe de cliniciens en oncologie GERCOR, évalue Tedopi®, un vaccin thérapeutique contre le cancer « off-the-shelf » à base de néo-épitopes, dans l'adénocarcinome pancréatique (ADCP) avancé ou métastatique.

Accord Vester

Dans le cadre du contrat de financement signé avec Vester Finance, il reste à ce jour 880 000 bons de souscription d'actions (BSA) exerçables. Conformément à l'avenant signé le 26 mars 2025, Vester Finance dispose de la possibilité d'exercer ces BSA dans les mêmes conditions contractuelles jusqu'au 26 mars 2026.

Actions gratuites

Le 27 janvier 2025, le Directeur Général a attribué 226 700 actions gratuites aux salariés non-mandataires sociaux, dans le cadre du plan d'un maximum de 250 000 actions gratuites autorisé par le Conseil d'administration en date du 4 décembre 2024.

18.2 Informations financières intermédiaires

Le lecteur est renvoyé vers le rapport financier semestriel (RFS) comprenant les comptes au 30 juin 2024, diffusé le 26 septembre 2024 et incorporé par référence au présent Document d'Enregistrement Universel.

18.3 Audit des informations financières annuelles historiques

18.3.1 Audit des informations financières annuelles historiques

Les informations financières du présent document ont fait l'objet d'un audit indépendant mené par les commissaires aux comptes, conformément à la directive 2014/56/UE du Parlement européen et du Conseil et au Règlement (UE) n°537/2014 du Parlement européen et du Conseil.

18.3.2 Autres informations auditées par les contrôleurs légaux

Néant

18.3.3 Autres informations non-auditées par les contrôleurs légaux

Néant

18.4 Informations financières pro forma

Néant

18.5 Politique en matière de dividendes

18.5.1 Politique de distribution de dividendes

Compte tenu de ses pertes, la Société n'a jamais procédé à une distribution de dividendes et n'envisage pas de distribution de dividendes au cours des trois années à venir. Pour les exercices suivants, la politique de distribution de dividendes dépendra des résultats dégagés et de l'appréciation des moyens nécessaires pour assurer le développement de la Société.

18.5.2 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

La priorité étant donnée au financement de la croissance et du développement de la société, et la société ne générant pas de bénéfice, nous vous rappelons, conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, qu'aucun dividende n'a été distribué depuis la constitution de la société.

18.6 Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement Universel, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont il est menacé, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société et/ou de ses filiales.

18.7 Changement significatif de la situation financière

Aucun changement significatif de la situation financière du groupe n'est survenu depuis la publication des comptes audités de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

19 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Capital émis

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le capital est fixé à 4.469.932,40 euros.

Il est divisé en 22.349.662 actions de 0,20 euros de valeur nominale chacune.

Au 1er janvier 2024, 21.711.101 actions de la Société étaient en circulation.

Se reporter également au chapitre 18 du présent Document d'Enregistrement Universel.

19.1.2 Actions non représentatives du capital

Il n'existe pas d'action non représentative du capital.

Se reporter à la section 15.2

19.1.3 Autocontrôle

Au 31 décembre 2024, la Société détenait 42 457 actions OSE Immunotherapeutics acquises pour un montant total de 318 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une plus-value nette de cession de 207 milliers d'euros sur 2024.

19.1.4 Capital potentiel

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société a :

- Emis et attribué 60.000 **BSPCE 2019** au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 26 juin 2019 – si l'intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **60.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 70.000 **BSPCE 2020** au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 17 juin 2020 – 10.000 BSPCE 2020 ont été exercés en juin 2021. Si l'intégralité des BSPCE restant était exercée, ceux-ci donneraient droit à **60.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 850.000 **BSA à la BEI**. Si l'intégralité des BSA BEI était exercée, ceux-ci donneraient droit à **850.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 80.000 **BSPCE 2021** au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 24 juin 2021 – si l'intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **80.000** actions nouvelles ;

- Emis et attribué 80.000 **BSPCE 2022** au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 23 juin 2022 – si l'intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **80.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 550.000 **BSA à la BEI**. Si l'intégralité des BSA BEI était exercée, ceux-ci donneraient droit à **550.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 900.000 **BSA 2023** au bénéfice de Vester Finance dans le cadre d'un avenant au contrat d'Equity Line – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à 900.000 actions nouvelles.
- Emis et attribué 80.000 **BSPCE 2023** au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 22 juin 2023 – si l'intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à 80.000 actions nouvelles.
- Emis et attribué 80.000 **BSPCE 2024** au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 19 juin 2024 – si l'intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à 80.000 actions nouvelles.

Le détail des plans des différents instruments dilutifs en cours figure au paragraphe 15.2.1.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

	Nombre d'actions créées	Pourcentage de participation	Dilution
Titres existants	21 937 777		-
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2019	60 000	1,00%	0,27%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2020	60 000	1,00%	0,27%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2021	80 000	1,00%	0,36%
En cas d'exercice uniquement des BSA BEI (T1)*	850 000	0,96%	3,73%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2022	80 000	1,00%	0,36%
En cas d'exercice uniquement des BSA BEI (T2)*	550 000	0,98%	2,45%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2023	80 000	1,00%	0,36%
En cas d'exercice uniquement des BSA 2023 VESTER	900 000	0,96%	3,94%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2024	80 000	1,00%	0,36%
En cas d'exercice de l'intégralité des instruments dilutifs*	24.677.777	0,96%	11,10%

* sans préjudice de l'émission d'un certain nombre de BSA supplémentaires au profit de la BEI afin d'honorer les clauses d'anti-dilution prévues contractuellement, liées aux augmentations de capital postérieures sans possibilité d'appliquer la franchise.

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le nombre total d'actions susceptibles d'être créées par l'exercice et, selon le cas, l'acquisition intégrale des instruments donnant accès au capital de la Société attribués et en circulation s'élève à 2.740.000 actions nouvelles*, générant alors une dilution égale à 11,10 % sur la base du capital existant à ce jour.

Par ailleurs, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital.

La Société a de plus été autorisée par l'Assemblée Générale des actionnaires du 19 juin 2024 à réaliser des augmentations de capital par placement privé à hauteur de 20% du capital maximum. A cet égard, il est rappelé que la Société a réalisé (i) le 8 juillet 2021 un financement de 10 millions d'euros avec la BEI auquel est assorti 850.000 BSA, (ii) le 16 décembre 2022 un financement de 10 millions d'euros avec la BEI auquel est assorti 550.000 BSA, et (iii) sur le deuxième trimestre 2023, un financement par equity line auprès de Vester Finance pour 2.800.000 BSA ayant permis à la société de lever 11,6 millions d'euros (sans décote du cours de l'action à la date signature). OSE Immunotherapeutics a signé, le 27 septembre 2023, une extension de cette ligne de financement avec Vester Finance, aux mêmes conditions, pour un maximum de 900 000 actions de la Société.

Dans le cadre de ce contrat de financement signé avec Vester Finance, il reste à ce jour 880 000 bons de souscription d'actions (BSA) exerçables. Conformément à l'avenant signé le 26 mars 2025, Vester Finance dispose de la possibilité d'exercer ces BSA dans les mêmes conditions contractuelles jusqu'au 26 mars 2026.

Sur la base du cours moyen pondéré des trois derniers mois au 15 avril 2025, cela permettrait de lever un montant de 5,2 millions d'euros d'ici le 27 avril 2026.

Le nombre d'actions émises dans le cadre de cet accord et admises aux négociations fait l'objet de communications sur le site internet de la Société.

L'exercice des instruments donnant accès au capital en circulation, toute attribution ou émission nouvelle de tels instruments, ou toute augmentation de capital par placement privé, notamment par le Conseil d'Administration faisant usage des délégations visées ci-après, entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

Le tableau ci-après présente les différentes délégations financières en cours de validité qui ont été accordées au Conseil d'administration en matière d'augmentation de capital :

Objet de la résolution	Résolution	Durée de l'autorisation et expiration	Modalités	Fixation du prix des actions émises	Montant nominal maximal en euros	Utilisation
Augmentation du capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou toutes autres sommes	17 ^e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 août 2026	Délégation au Conseil d'administration	N/A	3.000.000*	
Augmentation du capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital immédiatement ou à terme avec maintien du droit préférentiel de souscription	18 ^e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 août 2026	Délégation au Conseil d'administration	N/A	3.000.000*	
Augmentation du capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital immédiatement ou à terme et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre au public (à l'exclusion d'offres visées au 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier)	19 ^e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 août 2026	Délégation au Conseil d'administration	Prix d'émission des actions au moins égal au minimum prévu par les dispositions réglementaires applicables au jour de l'émission (à ce jour, la moyenne pondérée des cours des 3 dernières séances de bourse), avec une décote maximale de 10%	3.000.000*	
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital immédiatement ou à terme et/ou donnant droit à l'attribution de titres de	20 ^e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit	Délégation au Conseil d'administration	Prix d'émission des actions au moins égal au minimum prévu par les dispositions réglementaires applicables au jour	20% du capital 3.000.000*	

Objet de la résolution	Résolution	Durée de l'autorisation et expiration	Modalités	Fixation du prix des actions émises	Montant nominal maximal en euros	Utilisation
créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre au public visée au 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier		jusqu'au 19 août 2026		de l'émission (à ce jour, la moyenne pondérée des cours des 3 dernières séances de bourse), avec une décote maximale de 10%		
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires	21 ^e	18 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 décembre 2025	Délégation au Conseil d'administration	Prix d'émission des actions fixé par le Conseil d'administration en fonction d'une méthode multicritères et au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%	3.000.000*	
Emission sans droit préférentiel de souscription d'actions et/ ou de valeurs mobilières donnant accès au capital immédiatement ou à terme et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance en rémunération d'apports en nature	22 ^e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 août 2026	Délégation au Conseil d'administration	Néant	10% du capital social 3.000.000*	
Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la société, avec suppression du droit préférentiel de souscription, en rémunération d'apports de titres effectués dans le cadre d'une offre publique comportant une	23 ^e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 août 2026	Délégation au Conseil d'administration	Néant	3.000.000*	

Objet de la résolution	Résolution	Durée de l'autorisation et expiration	Modalités	Fixation du prix des actions émises	Montant nominal maximal en euros	Utilisation
composante échange initiée par la société						
	24 ^e					
Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	25 ^e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 août 2026	Délégation au Conseil d'administration	Même prix que celui retenu pour l'émission initiale	Dans la limite de 15% de l'émission initiale	
Attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre de la société, avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit des membres du personnel salarié, ou de certaines catégories d'entre eux, et des mandataires sociaux, ou de certains d'entre eux, de la société et/ou des sociétés qui lui sont liées	27 ^e	38 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 août 2027	Délégation au Conseil d'administration	N/A	Plafond global cumule de 750.000 actions	
Emission de bons de souscription d'actions avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes	28 ^e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 décembre 2025	Délégation au conseil d'administration	Prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSA déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSA, devant être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse		
Emission de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription	29 ^e	18 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit	Délégation au Conseil d'administration	Prix ne pouvant pas être inférieur à 95% de la moyenne pondérée par les volumes des cours		

Objet de la résolution	Résolution	Durée de l'autorisation et expiration	Modalités	Fixation du prix des actions émises	Montant nominal maximal en euros	Utilisation
au profit d'une catégorie de personnes		jusqu'au 19 décembre 2025		des 20 dernières séances de bourse		
Emission d'options de souscription et/ou d'achat d'actions avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes	30 ^e	38 mois à compter de l'Assemblée générale du 19 juin 2024, soit jusqu'au 19 août 2027	Délégation au Conseil d'administration	Prix ne pouvant pas être inférieur à 95% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse		

* Le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisé au titre de ces résolutions est plafonné à 3.000.000 € (26^e résolution de l'AG du 19 juin 2024).

19.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital autorisé mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

Conformément au contrat de BSA, la BEI dispose d'une clause d'anti-dilution lui permettant de bénéficier de BSA complémentaires, en cas d'augmentation de capital de la Société à un prix inférieur à 20 euros par action, après application d'une franchise sur les premiers 1.500.000 actions à émettre. Dans un tel cas, la Société devrait attribuer à la BEI des BSA complémentaires lui permettant de rester à un niveau potentiel de capital de 4,44% (correspondant à son pourcentage de détention théorique post-attribution des 850.000 BSA et exercice desdits BSA souscrits dans le cadre de la première tranche de financement) et de 2,97 % (correspondant à son pourcentage de détention théorique post-attribution des 550.000 BSA et exercice desdits BSA souscrits dans le cadre de la deuxième tranche de financement).

Au 9 juillet 2026, la BEI a la faculté de demander à la Société de lui racheter ses BSA à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) avec un plafond de 15 millions d'euros, dès lors que la Société conserve un niveau de trésorerie d'au moins 10 millions d'euros. A défaut, l'option de vente de la BEI s'exercera sur un nombre de BSA permettant à la Société de conserver une trésorerie de 10 millions d'euros. Cette option de vente s'applique également en cas de changement de contrôle, entendu comme la détention de plus de 33% du capital ou la prise de contrôle par un tiers (autre que les dirigeants clés actuels). La Société pourra se substituer un actionnaire existant ou un tiers pour racheter ces BSA à la valeur de marché. La Société dispose d'une option d'achat lui permettant de racheter les BSA de la BEI à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) en cas d'offre publique d'un tiers entraînant une sortie des actionnaires dirigeants, pendant une période d'un mois suivant ladite sortie. La Société dispose également d'un droit de premier refus lui permettant de racheter les BSA de la BEI si cette dernière souhaitait les vendre à un tiers.

Au 16 décembre 2027, la BEI aura la faculté de demander à la Société de lui racheter ses BSA à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) avec un plafond de 15 millions d'euros, dès lors que la Société conserve un niveau de trésorerie d'au moins 10 millions d'euros. A défaut, l'option de vente de la BEI s'exercera sur un nombre de BSA permettant à la Société de conserver une trésorerie de 10 millions d'euros. Cette option de vente s'applique également en cas de changement de contrôle, entendu comme la détention de plus de 33 % du capital ou la prise de contrôle par un tiers (autre que les dirigeants clés actuels). La Société pourra se substituer à un actionnaire existant ou un tiers pour racheter ces BSA à la valeur de marché. La Société dispose d'une option d'achat lui permettant de racheter les BSA de la BEI à la valeur de marché (diminuée du prix

d'exercice des BSA) en cas d'offre publique d'un tiers entraînant une sortie des actionnaires dirigeants, pendant une période d'un mois suivant ladite sortie. La Société dispose également d'un droit de premier refus lui permettant de racheter les BSA de la BEI si cette dernière souhaitait les vendre à un tiers.

19.1.6 Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

19.1.7 Tableau d'historique du capital de la Société

Dates	Nature de l'opération	Nominal (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Prix par action (en €)	Prix par action ajusté	Nombre d'actions créées/ annulées	Nombre total d'actions	Capital après opération (en €)
Création								
27/04/2012	Division nominal 10	1	0	1		1 000	1 000	1 000
27/04/2012	Augmentation	1		1		25 500	26 500	26 500
27/04/2012	Augmentation	1	0	1		500 000	526 000	526 000
10/04/2014	Division du nominal par 5	0,20	0	0,20			2 632 500	526 500
10/04/2014	Augmentation	0,20	9,80	10		5 000 000	7 632 500	1 526 500
30/06/2014	Augmentation	0,20	7,80	8		355 947	7 988 447	1 597 689,40
29/07/2014	Augmentation	0,20	7,80	8		37 500	8 025 947	1 605 189,40
30/03/2015	Augmentation	0,20	10,60	10,80		1 955 000	9 980 947	1 996 189,40
24/06/2015	Augmentation	0,20	7,80	8		31 250	10 012 197	2 002 439,40
09/09/2015	Augmentation	0,20	7,80	8		36 744	10 048 941	2 009 788,20
31/05/2016	Augmentation	0,20	-	-	-	4 107 187	14 156 128	2 831 225,60
31/05/2016	Augmentation	0,20	7,80	8		88 256	14.244.384	2.848.876,80
17/06/2016	Augmentation	0,20	5,60	5,80		6.369	14.250.753	2.850.150,60
06/12/2016	Augmentation	0,20	5,60	5,80		39.217	14.289.970	2.857.994
28/03/2017	Augmentation	0,20	-	-		85.000	14.374.970	2.874.994
13/12/2017	Augmentation	0,20	-	-		113.851	14.488.821	2 897 764,20
13/06/2018	Augmentation	0,20	-	-		173.040	14.661.861	2.932.372,20
18/07/2018	Augmentation	0,20	-	-		40.151	14.702.012	2.940.402,40
05/12/2018	Augmentation	0,20	0,80	1		115.000	14.817.012	2.963.402,40
26/06/2019	Augmentation	0,20				150.000	14.967.012	2.993.402,40
10/12/2019	Augmentation	0,20				38.712	15.005.724	3.001.144,80
26/03/2020	Augmentation	0,20	-	-		141.800	15.147.524	3.029.504,80
27/06/2020	Augmentation	0,20	-	-		150.000	15.297.524	3.059.504,80
27/06/2020	Augmentation	0,20	-	-		145.300	15.442.824	3.088.564,80
17/11/2020	Augmentation	0,20	7,20	7,40		2.517.589	17.960.413	3.592.082,60
18/12/2020	Augmentation	0,20	-	-		22.625	17.983.038	3.596.607,60
17/06/2021	Augmentation	0,20	-	-		100.000	18.083.038	3.616.607,60
17/06/2021	Augmentation	0,20	-	-		150.000	18.233.038	3.646.607,60
17/06/2021	Augmentation	0,20	4,45	4,65		42.000	18.275.038	3.655.007,60

17/06/2021	Augmentation	0,20	5,94	6,14	10.000	18.285.038	3.657.007,60
18/12/2021	Augmentation	0,20	-	-	231.000	18.516.038	3.703.207,60
18/12/2021	Augmentation	0,20	-	-	11.363	18.527.401	3.705.480,20
28/03/2023	Augmentation	0,20	-	-	373.700	18.901.101	3.780.220,20
27/09/2023	Augmentation	0.20	4,11*	4,31*	2.800.000	21.701.101	4.328.220,20
27/09/2023	Augmentation	0.20	3,38	3,58	10.000	21.711.101	4.330.220,20
22/01/2024	Augmentation	0.20	-	-	116.676	21.767.777	4.353.555,40
17/06/2024	Augmentation	0,20	3,38	3,58	30.000	21.797.777	4.359.555,40
17/06/2024	Augmentation	0,20	3,37	3,57	20.000	21.817.777	4.363.555,40
19/06/2024	Augmentation	0,20	3,37	3,57	10.000	21.827.777	4.365.955,40
04/12/2024	Augmentation	0,20	3,37	3,57	20.000	21.847.777	4.369.955,40
04/12/2024	Augmentation	0,20	5,94	6,14	10.000	21.857.777	4.371.555,40
04/12/2024	Augmentation	0,20	9,04	9,24	80.000	21.937.777	4.387.555,40
15/04/2025	Augmentation	0,20	-	-	411.885	22.349.662	4.469.932,40

* Prix pondéré moyen sur les différents tirages effectués par Vester Finance.

19.2 Acte constitutif et statuts à la date du présent Document d'Enregistrement Universel

19.2.1 Objet social (article 2)

La Société est enregistrée au Registre du Tribunal de Commerce de Nantes sous le numéro 479 457 715.

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- La conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant y compris la commercialisation ;
- L'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- La prise de participation ou d'intérêts dans toutes sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- La prestation de services, le conseil dans la recherche, le développement, le conseil marketing ou commercial, le conseil pour l'accès au Marché (prix et remboursement), les audits de structure dans le domaine de la santé, secteur pharmaceutique diagnostic cosmétique, nutritionnel et vétérinaire ;

- Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société ;
- Elle peut réaliser toutes les opérations qui sont compatibles avec cet objet, s'y rapportent et contribuent à sa réalisation.

19.2.2 Droits attachés aux actions (articles 11 à 18)

Article 11 – Droits et obligations attachés aux actions

I – Droits communs attachés aux actions ordinaires

Chaque action ordinaire donne droit dans les bénéfices et l'actif social à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les actionnaires ne sont responsables des pertes qu'à concurrence de leurs apports.

Les droits et obligations attachés à l'action ordinaire suivent le titre dans quelque main qu'il passe.

La propriété d'une action ordinaire comporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions des assemblées générales.

Chaque action ordinaire donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, ou encore en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution d'actions, ou en conséquence d'une augmentation ou d'une réduction du capital, d'une fusion ou de toute autre opération, les titulaires d'actions ordinaires isolées ou en nombre inférieur à celui requis ne peuvent exercer ce droit qu'à la condition de faire leur affaire personnelle du regroupement et, le cas échéant, de l'achat ou de la vente des actions ordinaires nécessaires.

II – Droits attachés aux Actions A

Les Actions A et les droits de leurs titulaires sont régis par les dispositions applicables du Code de commerce, notamment ses articles L.228-11 et suivants.

Les Actions A sont soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales des titulaires d'actions ordinaires.

L'Action A ne donne pas droit à distribution lors de toute distribution ou, le cas échéant, de répartition d'actifs, décidée au bénéfice de chaque action ordinaire.

Les Actions A n'ont pas de droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou opération avec droit sur les actions ordinaires ; en revanche la parité de conversion sera ajustée de façon à préserver les droits des titulaires d'Actions A, dans les conditions légales et réglementaires, comme indiqué dans l'article 12 des présents statuts. S'agissant de la propriété de l'actif social, l'Action A donne droit, dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les Actions A sont dépourvues du droit de vote lors des assemblées ordinaires et extraordinaires des titulaires d'actions ordinaires, étant précisé qu'elles disposent du droit de vote en assemblée spéciale des titulaires d'Actions A. Les titulaires

d'Actions A sont réunis en assemblée spéciale pour tout projet de modification des droits attachés aux Actions A. Par ailleurs, conformément aux dispositions de l'article L.228-17 du Code de commerce, sera soumis à l'approbation de toute assemblée spéciale concernée, tout projet de fusion ou scission de la Société dans le cadre duquel les Actions A ne pourraient pas être échangées contre des actions comportant des droits particuliers équivalents.

Les assemblées spéciales ne délibèrent valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le tiers et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions de préférence ayant le droit de vote. En cas de modification ou d'amortissement du capital, les droits des titulaires d'Actions A sont ajustés de manière à préserver leurs droits en application de l'article L.228-99 du Code de commerce. Les autres droits attachés à l'Action A étant temporaires, ces droits sont précisés à l'article 12 des présents statuts.

Article 12 –Actions A

Sous réserve de la réalisation des conditions ci-après, les Actions A seront, à leur date de conversion, automatiquement converties par la Société en actions ordinaires.

La Société pourra informer les titulaires d'Actions A de la mise en œuvre de la conversion par tout moyen avant la date effective de conversion.

A l'issue d'un délai de deux ans à compter de la date d'attribution des Actions A par le Conseil d'administration, la conversion des Actions A en actions ordinaires se fera sur la base de la parité de conversion, en fonction au minimum d'un critère basé sur l'évolution du cours de bourse de l'action ordinaire par rapport à un seuil initial qui ne saurait être inférieur au cours de bourse de l'action ordinaire tel que constaté à la date d'attribution des Actions A et d'un critère lié aux performances des activités du Groupe.

Sous réserve d'ajustement dans les conditions légales et réglementaires, la parité de conversion sera de 100 actions ordinaires par Action A pour un objectif cible réalisé à 100 % avec, pour ce qui concerne le critère basé sur l'évolution du cours de bourse, une réduction proportionnelle et linéaire en cas de non réalisation de la totalité du critère et, pour ce qui concerne le critère basé sur les performances des activités du Groupe, une réduction en fonction du degré de réalisation du critère en cas de non réalisation de la totalité du critère.

Lorsque le nombre total d'actions ordinaires devant être reçues par un titulaire en appliquant la parité de conversion au nombre d'Actions A qu'il détient n'est pas un nombre entier, ledit titulaire recevra le nombre d'actions ordinaires immédiatement inférieur.

Par dérogation à ce qui précède, la conversion pourra intervenir avant le terme d'un délai de deux ans à compter de la date d'attribution des Actions A par le Conseil d'Administration, en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième et la troisième des catégories prévues à l'article L.341-4 du Code de la sécurité sociale, à la demande du bénéficiaire, à tout moment après la constatation de cette invalidité.

Le Conseil d'Administration, ou encore sur délégation dans les conditions fixées par la loi, le Président du Conseil d'Administration, constatera la conversion des Actions A en actions ordinaires pour lesquelles la conversion est conforme aux conditions prévues ci-dessus.

A une périodicité qu'il déterminera, le Conseil d'Administration prendra acte, s'il y a lieu, du nombre d'actions ordinaires issues de la conversion d'Actions A intervenue lors dudit exercice et apportera les modifications nécessaires aux statuts notamment en ce qui concerne la répartition des actions par catégorie. Cette faculté pourra être déléguée au Directeur Général dans les conditions fixées par la loi.

Les actions ordinaires issues de la conversion des Actions A seront assimilées aux actions ordinaires en circulation.

Article 13 – Forme des actions

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

Les Actions A entièrement libérées sont nominatives.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenus par chacun d'eux.

Article 14 – Libération des actions

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du Conseil d'administration, dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des actionnaires quinze jours au moins avant l'époque fixée pour chaque versement par lettre recommandée individuelle avec demande d'avis de réception.

L'actionnaire qui n'effectue pas les versements exigibles sur les actions à leur échéance est, de plein droit, et sans mise en demeure préalable, redevable à la Société d'un intérêt de retard calculé jour par jour, à partir de la date de l'exigibilité, au taux légal en matière commerciale, majoré de trois points.

La Société dispose, pour obtenir le versement de ces sommes, du droit d'exécution et des sanctions prévues par les articles L. 228-27 et suivants du Code de commerce.

Article 15 – Transmission des actions

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte sur instructions signées du cédant ou de son représentant qualifié.

Article 16 – Franchissement de seuil

En application de l'article L.233-7 du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50%, 66,66%, 90% ou 95% du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La

personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par le Code de commerce.

Article 17 – Indivisibilité des actions – Nue-propriété – Usufruit

(i) Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les copropriétaires d'actions indivises sont représentés aux assemblées générales par l'un d'eux ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire est désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.

(ii) Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-propiétaire dans les assemblées générales extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute répartition du droit de vote aux assemblées générales. La convention est notifiée par lettre recommandée à la Société, qui sera tenue d'appliquer cette convention pour toute assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de cette lettre.

Article 18 – Droit de vote double

Chaque action ordinaire et chaque Action A donnent droit à une voix. Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions ordinaires eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions ordinaires entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom d'un même actionnaire.

Dans le cas où l'obtention de droits de vote double entraînerait un franchissement de seuil de participation, dans les conditions de l'article 16 des statuts, l'actionnaire bénéficiaire des droits de vote double serait tenu au respect des dispositions dudit article.

Ce droit de vote double est également conféré dès leur émission en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions ordinaires nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions ordinaires anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

Le transfert d'actions ordinaires par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

Il en est de même, en cas de transfert d'actions ordinaires par suite d'une fusion ou scission d'une société actionnaire.

En outre, la fusion ou la scission de la Société est sans effet sur le droit de vote double qui peut être exercé au sein de la ou des sociétés bénéficiaires si les statuts de celles-ci l'ont instauré.

19.2.3 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

Néant.

20 CONTRATS IMPORTANTS

Au cours des deux années précédant la publication du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a conclu aucun contrat d'importance (étant rappelé que le contrat avec Boehringer Ingelheim pour développer BI 765063 (OSE-172) a été conclu le 4 avril 2018, le contrat de financement de 25 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement a été signé le 15 février 2021 et le contrat avec Veloxis Pharmaceuticals Inc. pour développer pegrizeprium (VEL-101/FR104) a été conclu le 31 janvier 2022), autres que :

- En mai 2024, un amendement à l'accord actuel de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim portant sur les programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de phase 1 dans les tumeurs solides avancées) prévoyait l'extension du développement de ces programmes aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).

Un second projet portait sur l'acquisition par Boehringer Ingelheim d'un nouvel actif issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développé par OSE Immunotherapeutics et sur lequel un programme préclinique sera lancé pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires.

OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement à la signature de 13,5 millions d'euros et un paiement d'étape potentiel à court terme de 17,5 millions d'euros est prévu dans le cadre de l'achat de l'actif préclinique issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine. Concernant les deux programmes en cours anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371, les deux sociétés ont convenu d'un rachat partiel des futures royalties et d'un paiement unique de 25,3 millions d'euros. Par ailleurs, Boehringer Ingelheim bénéficiera d'une option de rachat supplémentaire lors d'un développement ultérieur qui déclenchera un paiement unique ainsi que l'augmentation d'un paiement d'étape sur les ventes. Tous les autres paiements d'étapes de développement, réglementaires et sur les ventes jusqu'à 1,1 milliard d'euros sont maintenus, comme convenu entre les parties dans leur accord initial.

- En février 2024, l'accord mondial exclusif de collaboration et de licence avec AbbVie pour le développement, la fabrication et la commercialisation d'ABBV-230, anticorps monoclonal first-in-class conçu pour activer ChemR23, dans l'inflammation chronique et sévère. Selon les termes de l'accord, AbbVie a obtenu une licence mondiale exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser ABBV-230. OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement initial de 48 millions de dollars et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation. Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales d'ABBV-230.

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Groupe dans son ensemble est lié par les contrats suivants, conférant une obligation ou un droit important pour l'ensemble du groupe :

- La Société OSE Immunotherapeutics a conservé les obligations contractuelles confidentielles prises par sa filiale OPI vis-à-vis de Takeda avec un paiement d'étapes à l'enregistrement du produit Tedopi® aux Etats-Unis et en Europe, puis des versements complémentaires (redevances ou royalties) correspondant à un pourcentage sur les ventes de produit Tedopi® par OSE Pharma, ce pourcentage étant limité à un seul chiffre.
- La Société OSE Immunotherapeutics a signé un contrat de licence avec la Société OPI en Suisse en juillet 2012 concernant le projet Tedopi® (OSE-2101). Ce premier contrat lui donne les droits commerciaux attachés au produit pour le territoire européen et lui a également donné la responsabilité du développement international en Europe et aux États-Unis. La Société OSE Immunotherapeutics a constitué une équipe de développement international et développe le produit après avoir obtenu l'approbation des deux Agences du médicament (EMA et FDA) en Europe et aux États-Unis.

21 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Pendant la durée de validité du présent Document d'Enregistrement Universel, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent être consultés, sur support physique, au siège social de la Société : 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes.

- L'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- Le Document d'Enregistrement Universel 2023 et 2024 ;
- Tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent Document d'Enregistrement Universel ;
- Les informations financières historiques de la Société pour chacun des trois exercices précédant la publication du présent Document d'Enregistrement Universel.

L'information réglementée au sens du règlement général de l'AMF est disponible sur le site Internet de la Société (www.ose-immuno.com) ainsi que sur les sites de l'AMF (www.amf-france.org) et d'Euronext (www.euronext.com).

22 GLOSSAIRE

Adjuvant : un antigène mélangé par exemple à une huile minérale (adjuvant) génère au point d'injection une réaction inflammatoire et une activation des cellules de l'immunité innée (cellules présentatrices d'antigènes) pour entraîner une reconnaissance de ces antigènes, puis des signaux de co-stimulation à la surface des cellules présentatrices d'antigènes qui seront nécessaires à l'activation des lymphocytes T.

Anticorps : ce sont des protéines produites par des cellules, les plasmocytes, issues de l'activation des lymphocytes B (cellules lymphocytaires B à l'origine des anticorps). Les anticorps sont spécifiquement dirigés contre les antigènes tumoraux. Ils se fixent sur ces derniers pour former un complexe immun. L'existence de ce complexe déclenche plusieurs mécanismes de défense dont le recrutement de cellules dites immunocompétentes innées comme les macrophages ou les cellules NK.

Anticorps monoclonal : ce sont des anticorps qui possèdent une même structure chimique et donc une spécificité unique pour un antigène. Produits par la technologie des protéines recombinantes, dans des bioréacteurs, ils sont utilisés comme agents thérapeutiques dans de nombreux domaines de la médecine, en particulier en cancérologie, immunologie et inflammation.

Antigènes tumoraux ou antigènes associés aux tumeurs : ce sont des macromolécules, des protéines et des fragments de protéines spécifiques de la tumeur. Ils trahissent sa présence. Lorsqu'ils sont reconnus par le système immunitaire, ils induisent une réponse spécifiquement dirigée contre les cellules tumorales. Parfois partagés avec d'autres tissus sains, ils ne sont pas reconnus, car considérés comme « antigènes du soi ».

Cellules dendritiques : ce sont des cellules « sentinelles » présentes dans les tissus et migrant dans les tissus lymphoïdes. Elles ont la capacité de présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T pour les activer. Elles secrètent également des substances, les cytokines, messagers qui stimulent globalement la réponse immunitaire.

Cellules myéloïdes : ce sont des globules blancs qui jouent un rôle majeur dans l'initiation et le contrôle de l'inflammation. Des cellules myéloïdes suppressives s'accumulent dans certaines formes de cancers, où elles empêchent les cellules T de détruire la tumeur.

Checkpoint Inhibitors : inhibiteurs de point de contrôle - anticorps spécifiques de certaines voies de signalisation cellulaire qui interviennent dans les traitements en immuno-oncologie.

Cytokines : des molécules qui jouent le rôle de messagers permettant la communication entre cellules.

Ce sont les principaux régulateurs de la réponse immunitaire.

Echappement tumoral : capacité des cellules tumorales à échapper à la surveillance du système immunitaire et à créer des métastases dans d'autres parties du corps.

HLA : le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (MHC) humain est aussi appelé HLA (Human Leukocytes Antigènes). Il intervient dans l'acceptation ou le rejet de greffe. La présentation de l'antigène (en réalité un petit peptide appelé épitope ou déterminant antigénique) est assurée par le système HLA. Deux classes existent : classe I et classe II.

HLA- A2 (nommé aussi HLA-A*02 ou A*02) est un sérotype HLA (appartenant au MHC de classe I, il est mesuré par un test positif ou négatif sérologique). Ce récepteur est impliqué dans l'immunosurveillance et dans la réponse T cellulaire. Il est exprimé environ chez 45% de la population générale.

Epitope : ce fragment d'antigène tumoral appelé « déterminant antigénique », est la structure moléculaire souvent très petite qui se fixe à des récepteurs cellulaires et déclenche alors une réponse immune.

Lymphocytes T : ces cellules assurent la réponse cellulaire spécifique. On distingue d'une part, les lymphocytes T-CD8, activés en lymphocytes cytotoxiques qui vont directement attaquer les cellules tumorales et, d'autre part, les cellules T-CD4, T helper

ou auxiliaires, qui assurent principalement des fonctions de stimulation/régulation de la réponse immunitaire. Initialement naïves c'est-à-dire « non informées »), ces cellules sont éduquées par les cellules dendritiques qui leur apprennent à reconnaître spécifiquement les antigènes tumoraux.

Lymphocytes T régulateurs (Treg) : ces cellules contrôlent la survenue et l'intensité des réponses immunes effectuées par les lymphocytes T. Elles sont naturellement présentes et leur défaut entraîne des maladies auto-immunes. A l'inverse, leur accumulation réduit l'auto-immunité et prévient le rejet des greffes.

Lymphocytes NK : ces cellules de l'immunité innée peuvent reconnaître et tuer les cellules tumorales sans avoir été activées. Leur mécanisme de reconnaissance est non spécifique des antigènes tumoraux. En l'absence de récepteurs uniques pour une cible antigénique particulière, les cellules NK ne savent pas distinguer le soi du non-soi.

MHC ou CMH Complexe Majeur d'histocompatibilité (CMH) les molécules du CMH sont à la surface des cellules présentatrices de l'antigène et assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer. On distingue les CMH de classe I et de classe II. Chez l'être humain, on parle d'antigènes HLA. Cet ensemble de gènes est exprimé à la surface des cellules et a été analysé de façon internationale pour les greffes d'organes. Les gènes de classe I sont les gènes A, B, C ; les gènes de classe II sont les gènes DP, DQ et DR.

Les molécules de CMH I sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et présentent l'antigène aux lymphocytes T cytotoxiques.

Les molécules CMH II sont retrouvées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques, les lymphocytes B activés, les macrophages, afin d'éduquer les lymphocytes à la non-reconnaissance des peptides du soi et à la reconnaissance des peptides « étrangers » du non soi.

Ces deux systèmes participent aux réponses immunitaires, c'est la clef de l'immunité cellulaire et de la communication entre les cellules assurant la protection de l'organisme.

Pégylation : procédé consistant à lier une molécule de polyéthylène glycol à un médicament afin d'augmenter son poids moléculaire pour ainsi diminuer sa cinétique d'élimination et augmenter son efficacité.

TCR : c'est un immuno-récepteur spécifique, les lymphocytes T expriment ce récepteur TCR (T-Cell Receptor) sur leur surface. Il ne reconnaît que les épitopes présentés par le système majeur d'histocompatibilité (ou système HLA).

LISTE DES ABBREVIATIONS

AACR	American Association for Cancer Research
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase : anomalie génétique avec activation anormale de la protéine ALK soit 4 à 5 % des cancers du poumon non à petites cellules objet de thérapies ciblées
APC	Antigen-Presenting Cells : cellules dendritiques, macrophage... présentant les antigènes
ASCI	Antigen-Specific Cancer Immunotherapeutic : vaccin visant un antigène tumoral, une macromolécule antigénique de nature protéique
ASCO	American Society Of Clinical Oncology : congrès annuel de cancérologie aux Etats Unis
BPL, BPF, BPC	Bonnes pratiques de laboratoire, Bonnes pratiques de fabrication, Bonnes pratiques cliniques

BRCA1	Breast Cancer Gene 1 : mutations de ce gène avec un risque accru de cancers
CEA	Carcino Embryogenic Antigen : antigène tumoral très fréquemment exprimé à la surface des cellules tumorales
CMC	Chimie Manufacturing Control : partie du dossier pharmaceutique d'un médicament
CMO	Contract Manufacturing Organisation : organisation de production des lots industriels
CMH type I	Complexe majeur d'histocompatibilité ou système HLA : Les molécules de classe I du CMH permettent la présentation du peptide (ou déterminant antigénique= épitope) aux lymphocytes T CD8- Les plus importantes sont les molécules HLA-A, HLA-B et HLA-C
CMH type II	Les molécules de classes II du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD4. Les plus importantes sont les molécules HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR
CPA	Cellules Présentatrices D'antigènes : ou APC voir plus haut
CRO	Contract Research Organisation : organisation sous-traitant des essais
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Protein 4 : checkpoints bloquant les réponses T
EBV	Epstein Barr Virus : virus oncogène à l'origine de certains cancers
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status: indice d'évaluation de l'état d'un patient
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique): mutations du gène EGFR dans certains cancers, surexpression de la protéine EGFR, thérapies ciblées sur cette cible, la fréquence des mutations EGFR est de 5 à 20%
ELISPOT	Enzyme-Linked Immunosorbent Spot assay : mesure des réponses spécifiques des lymphocytes T
EMA	European Medicines Agency : agence européenne du médicament
EP-2101	Ancien code d'OSE2101 :
ER	Estrogen receptor : RE récepteur Estrogène, un marqueur dans le cancer du sein influençant les options thérapeutiques
ErbB	Famille de récepteurs de facteurs de croissance épidermiques EGFR et HER2/neu appartiennent à cette famille de récepteurs impliqués dans de nombreux cancers
FDA	Food And Drug Administration : agence américaine du médicament
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
GCP	Good Clinical Practice (Bonnes Pratiques Cliniques)
GLP	Good Laboratory Practice (Bonnes Pratiques de Laboratoire)
GMP	Good Manufacturing Practice (Bonnes Pratiques de Fabrication)
HER-2/neu	Human Epidermal Receptor-2/Neurological : Antigène tumoral

HLA	Human Leukocytes Antigens molécules à la surface des cellules qui permettent l'identification par le système immunitaire. Ces protéines sont nommées « molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité CMH ».
ICH	International Conference on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Normes internationales pharmaceutiques
IFN	Interféron : cytokine produite par les cellules du système immunitaire,
IL	Interleukine cytokine produite par les cellules pour communiquer entre elles
IND – Etats Unis	Investigational New Drug Application : documentation complète d'un dossier pharmaceutique aux Etats Unis
IMPD –Europe	Investigational Medicinal Product Dossier : documentation complète d'un dossier pharmaceutique en Europe
Ligand	Molécule capable de se lier à une protéine spécifique
MAGE 2/ MAGE 3	Melanoma Antigens type 2/ type 3 : antigènes tumoraux exprimés dans de nombreux cancers
MHC	Major Histocompatibility Complex : Complexe Majeur d'histocompatibilité
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales
MUC	Antigène tumoral associé à de nombreux cancers
CPNPC	Non-Small-Cell Lung Cancer : cancer du poumon non à petites cellules ou carcinome bronchique non à petites cellules CBNPC, le plus fréquent des cancers du poumon
NK	Natural Killer : ces cellules tueuses naturelles sont des cellules de l'immunité innée
ORR	Overall Response Rate : taux de réponse tumoral
OSE-2101	Code du produit des multi-épitopes visant 5 antigènes tumoraux –marque Tedopi® issus de la technologie des multiépitopes optimisés- marque Memopi®
PARP	Enzyme Poly ADP Ribose Polymerase, thérapies ciblées du cancer visant cette enzyme
PCT	Patent Cooperation Treaty : Traité de coopération en matière de brevets (PCT) au niveau international
PDCD1	Programmed Cell Death 1 : checkpoints bloquant les réponses T
PD-L1	PD1 Ligand 1 : checkpoints bloquant les réponses T
PR	Récepteurs de Progestérone : un marqueur dans le cancer du sein influençant les options thérapeutiques
p53	A Nuclear –Regulatory Protein Oncogene : Le gène codant pour la protéine p53 est inactivé dans la moitié des cancers chez l'Homme. Cette protéine est un antigène tumoral
QP	Qualified Person : personne qualifiée au plan de la responsabilité pharmaceutique en Europe
RCC	Renal Cell Carcinoma : cancer du rein

RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumor : Critères RECIST permettent une évaluation et une mesure de la réponse tumorale
T CD4	Lymphocytes T CD4 : T helper ou auxiliaire est une cellule « amplificatrice » de la réponse immune ». Elles portent à leur surface un marqueur CD4.
T CD8	Les lymphocytes T cytotoxiques (TCD8 ou T killer) détruisent les cellules infectées ou « étrangères », elles peuvent détruire des cellules cibles qui présentent des antigènes spécifiques à travers le CMH de classe I. Elles portent à leur surface un marqueur CD8.
TCR	T-Cell Receptor : le récepteur TCR exprimé en surface des cellules T reconnaît un peptide présenté dans une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocytes : infiltrat lymphocytaire intra-tumoral
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors : thérapies ciblées sur certaines mutations ou altérations moléculaires de la cellule cancéreuse (exemples erlotinib gefitinib)
TNBC	Triple Negative Breast Cancer : cancer du sein triple négatif, cellules cancéreuses négatives pour 3 marqueurs (les récepteurs d'œstrogènes (ER), les récepteurs de progestérone (PR), la surexpression de la protéine HER2) de pronostic
UE	Union Européenne
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor facteur de croissance de l'endothélium vasculaire jouant un rôle dans la croissance des tumeurs. Le bevacizumab est le premier anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF et commercialisé dans le traitement contre certains cancers en 2004

Annexe A – Rapport de gestion du Conseil d'administration

OSE IMMUNOTHERAPEUTICS
Société anonyme à Conseil d'administration
Au capital de 4.469.932,40 euros
Siège social : 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes
479 457 715 RCS Nantes

RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE MIXTE DU 25 JUIN 2025

Exercice social clos le 31 décembre 2024

Cher Actionnaires,

Nous vous avons réuni en assemblée générale mixte (ordinaire annuelle et extraordinaire), conformément aux dispositions légales et réglementaires, afin de vous rendre compte de la situation et de l'activité de la Société ainsi que les résultats réalisés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

Les Commissaires aux comptes vous donneront, dans leur rapport sur les comptes annuels, toutes les informations quant à la régularité et à la sincérité des comptes qui vous sont présentés.

Nous vous donnerons toutes précisions et tous renseignements complémentaires concernant les pièces et documents prévus par la réglementation en vigueur et qui ont été tenus à votre disposition dans les délais légaux.

Conformément aux dispositions de l'article L.225-100 du Code de commerce, nous vous indiquons que les différents éléments fournis dans le présent rapport constituent notre analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

1. ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DE L'EXERCICE 2024

1.1 Situation et évolution de l'activité au cours de l'exercice

1.1.1 Structure du capital au 31 décembre 2024

Voir Section 16.1 du Document d'Enregistrement Universel.

1.1.2 Développement de l'activité de la Société

Durant l'année 2024, la Société a poursuivi son développement :

FÉVRIER 2024

- Le 28 février 2024, **AbbVie et OSE Immunotherapeutics ont conclu un accord mondial de collaboration et de licence pour développer ABBV-230, un anticorps monoclonal innovant, dans le traitement de l'inflammation chronique.** Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement de 48 millions de dollars à la signature du contrat et pourrait recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes.
- **Des résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance de l'essai de phase 1/2 d'OSE-279** évalué dans les tumeurs solides ont été présentés au congrès de l'*ESMO Targeted Anticancer Therapies* qui s'est tenu à Paris en février 2023.

MARS 2024

- En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 de lusvertikimab (OSE-127) dans la rectocolite hémorragique.

AVRIL 2024

- **Un article a été publié dans la revue à comité de lecture « *Journal of Immunology* » montrant, pour la première fois, un rôle protecteur de CLEC-1 dans l'inflammation aiguë en immunologie.**
Un poster a également présenté au congrès américain de l'AACR (*American Association for Cancer Research*) sur des données d'efficacité *in vivo* des différentes classes d'anticorps de points de contrôle myéloïdes anti-CLEC-1 en monothérapie et en combinaison avec des chimiothérapies.
- **La Société a obtenu un financement public pouvant aller jusqu'à 8,4 millions d'euros de Bpifrance** pour soutenir l'essai clinique de phase 3 d'enregistrement de Tedopi® dans le cancer du poumon.

MAI 2024

- **OSE Immunotherapeutics et Boehringer Ingelheim ont étendu leur collaboration** avec deux nouveaux projets s'ajoutant aux programmes anti-SIRPα déjà en cours de développement en immuno-oncologie :
 - **Un amendement à l'accord actuel de collaboration et de licence portant sur les programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371** (en évaluation clinique dans des études de phase 1 dans les tumeurs solides avancées) prévoit l'extension du développement de ces programmes aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).
 - Un nouveau programme préclinique sera également lancé pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires via l'acquisition d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting' anti-PD1/cytokine développé par OSE.

OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement à la signature de 13,5 millions d'euros et un paiement d'étape potentiel à court terme de 17,5 millions d'euros est prévu dans le cadre de l'achat de l'actif préclinique. Concernant les deux

programmes en cours anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371, les deux sociétés ont convenu d'un **rachat partiel des futures royalties et d'un paiement unique de 25,3 millions d'euros**. Par ailleurs, Boehringer Ingelheim bénéficiera d'une option de rachat supplémentaire lors d'un développement ultérieur qui déclenchera un paiement unique ainsi que l'augmentation d'un paiement d'étape sur les ventes. Tous les autres paiements d'étapes de développement, réglementaires et sur les ventes jusqu'à 1,1 milliard d'euros sont maintenus, comme convenu entre les parties dans leur accord initial.

JUIN 2024

- OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont présenté **une analyse positive des données issues de l'essai clinique de phase 1/2 évaluant pgrizeprumant (VEL-101/FR104) en transplantation rénale** (étude FIRsT) au congrès annuel « American Transplant Congress » à Philadelphie.

À ce même congrès, deux autres communications orales sur pgrizeprumant ont été présentées : l'une par le partenaire Veloxis sur **les résultats de son essai clinique d'escalade de dose de phase 1 évaluant la sécurité, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique de pgrizeprumant en sous-cutané**, l'autre par l'équipe du Pr. Richard Pierson (Massachusetts General Hospital) sur les **données précliniques positives d'efficacité de pgrizeprumant en monothérapie ou en combinaison avec un anticorps anti-CD40L pour prévenir le rejet chronique et aigu d'une allogreffe cardiaque**.

- L'Assemblée générale des actionnaires du 19 juin 2024 a approuvé la **nomination de quatre nouveaux administrateurs indépendants : Marc Dechamps, Martine George, Markus Goebel et Cécile Nguyen-Cluzel**. Le nouveau Conseil d'administration a nommé **Didier Hoch en tant que Président du Conseil**. Il a succédé à Dominique Costantini qui n'a pas souhaité renouveler son mandat d'administrateur lors de cette Assemblée générale.
- OSE Immunotherapeutics a présenté des **données précliniques sur sa plateforme ARNm (Acide Ribonucléique messager) thérapeutique dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires** au congrès annuel FOCIS (*Federation of Clinical Immunology Societies*).
- OSE Immunotherapeutics a conclu **un accord commercial et de partage de revenus avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) à New York dans le domaine des thérapies par cellules CAR-T**. Cet accord porte sur des droits attachés à des brevets d'OSE Immunotherapeutics et des brevets codétenus avec le MSK dans le domaine des thérapies par cellules CAR (Chimeric Antigen Receptor) dans le traitement de cancers exprimant l'Interleukine-7 Récepteur (IL-7R), en particulier les tumeurs hématologiques comme la Leucémie Aiguë Lymphoblastique. Dans le cadre de cet accord, le MSK conduira la recherche, le développement et les activités de commercialisation puis ultérieurement, partagera des revenus potentiels avec OSE Immunotherapeutics.

JUILLET 2024

- Un article a été publié dans la revue scientifique « Blood » sur les dernières données précliniques d'efficacité de l'utilisation de **Lusvertikimab (OSE-127)** dans le traitement de la **Leucémie Aigüe Lymphoblastique à cellules précurseurs B et T**. Les données publiées sont issues du programme de recherche mené en collaboration par OSE Immunotherapeutics avec le Centre Médical Universitaire Schleswig-Holstein de Kiel (Allemagne).
- OSE Immunotherapeutics et Boehringer Ingelheim ont annoncé que **Boehringer Ingelheim allait poursuivre l'avancée vers la prochaine phase de développement clinique de leur programme first-in-class SIRPα en immuno-oncologie**. Boehringer poursuivra ce programme avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera évalué dans une étude de phase 1b.
- La Société a annoncé **des résultats positifs d'efficacité de Lusvertikimab dans l'essai clinique randomisé en double aveugle de phase 2 CoTikiS pour le traitement de la rectocolite hémorragique**. Lusvertikimab a montré une efficacité significative lors de la phase d'induction de 10 semaines (critère principal). Le profil de sécurité et de tolérance était favorable dans l'ensemble de la population de patients aux deux doses testées pendant la phase d'extension en ouvert.

Ces résultats ont été confirmés et complétés en **NOVEMBRE 2024**, avec **des résultats très favorables sur les critères secondaires principaux, montrant un taux significativement élevé de rémission endoscopique et clinique**.

SEPTEMBRE 2024

- OSE Immunotherapeutics a annoncé **le lancement international d'ARTEMIA, l'étude de phase 3 d'enregistrement de Tedopi® en deuxième ligne de traitement du CPNPC** :
 - Démarrage de l'étude aux **États-Unis, au Canada, en Europe et au Royaume-Uni** après l'approbation des autorités réglementaires de 14 pays.
 - Présentations « *Trial in Progress* » à la conférence « *2024 World Conference on Lung Cancer* » à San Diego et au « *European Society for Medical Oncology Congress 2024* » à Barcelone.
- La Société a présenté une nouvelle technologie bispécifique de « **Cis-démasquage** » pour la conception de médicaments à base de cytokines avec un indice thérapeutique amélioré, lors de communications orales sélectionnées pour des conférences internationales.

DÉCEMBRE 2024

- OSE Immunotherapeutics a renforcé son Équipe de direction et son Comité exécutif avec **deux nouvelles nominations** : **Fiona Olivier a été nommée Chief Corporate Affairs & Investor Relations Officer et a rejoint le Comité exécutif de la Société. Aurore Morello, Directrice de la Recherche et des Programmes précliniques, a rejoint également le Comité exécutif**.
- La Société a annoncé la **présentation orale d'un abstract clinique sur les résultats d'induction de l'étude de phase 2 CoTikiS de lusvertikimab dans la rectocolite hémorragique au 20^{ème} congrès de l'ECCO** (European Crohn's and Colitis Organisation) à Barcelone en février 2025.

Emission de BSA, BSPCE et actions gratuites

Voir Section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

1.2 Progrès réalisés

SIGNATURE DE TROIS ACCORDS PHARMACEUTIQUES EN 2024 : NOUVEAU PARTENARIAT STRATÉGIQUE AVEC ABBVIE ET EXTENSION MAJEURE DE LA COLLABORATION AVEC BOEHRINGER INGELHEIM

- En février 2024, OSE Immunotherapeutics et AbbVie ont conclu un partenariat stratégique pour développer l'anticorps monoclonal OSE-230 (renommé depuis ABBV-230) dans la résolution de l'inflammation sévère et chronique.

Selon les termes de cet accord, AbbVie a obtenu une licence mondiale exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser ABBV-230. OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement initial de 48 millions de dollars et pourrait recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation. Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics pourrait recevoir des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales d'ABBV-230.

- En mai 2024, OSE Immunotherapeutics et Boehringer Ingelheim ont étendu leur collaboration avec l'ajout de deux nouveaux projets :

- Un nouveau programme préclinique sera lancé pour développer des traitements d'activation des cellules immunitaires via l'acquisition d'un actif issu de la plateforme 'cis-targeting'¹⁴ anti-PD1/cytokine développé par OSE.

Selon les termes de cette acquisition d'actif préclinique, OSE Immunotherapeutics a reçu un paiement à la signature de 13,5 millions d'euros et pourrait recevoir un paiement d'étape potentiel à court terme de 17,5 millions d'euros.

- Un amendement à l'accord actuel de collaboration et de licence portant sur les programmes anti-SIRPα BI 765063 et BI 770371 (en évaluation clinique dans des études de Phase 1b dans les tumeurs solides avancées) prévoit l'extension du développement de ces programmes aux maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CVRM).

Cet amendement prévoit le rachat partiel par Boehringer Ingelheim des futures royalties et d'un paiement unique de 25,3 millions d'euros. Par ailleurs, Boehringer Ingelheim bénéficiera d'une option de rachat supplémentaire lors d'un développement ultérieur qui déclenchera un paiement unique ainsi que l'augmentation d'un paiement

¹⁴ Cis-targeting: les anticorps bispécifiques ont la capacité de cibler des cellules dans une orientation de liaison cis ou trans. Dans la liaison trans, l'anticorps reconnaît deux antigènes différents, chacun exprimé sur une population de cellules distincte de l'autre, et peut lier entre elles deux populations différentes de cellules (par exemple, les cellules T « engagées »). L'anticorps bispécifique de la liaison cis cible deux antigènes exprimés sur la même cellule, permettant une activation préférentielle des types souhaités de cellules immunitaires tout en minimisant l'activation des autres cellules (Segués A. et al. International Review of Cell and Molecular Biology 2022).

d'étape sur les ventes. Tous les autres paiements d'étapes de développement, réglementaires et sur les ventes jusqu'à 1,1 milliard d'euros sont maintenus, comme convenu entre les parties dans leur accord initial.

AVANCÉES CLINIQUES EN IMMUNO-ONCOLOGIE ET IMMUNO-INFLAMMATION

TEDOPI®, VACCIN THÉRAPEUTIQUE CONTRE LE CANCER (COMBINAISON DE NÉO-ÉPITOPES ISSUS D'ANTIGÈNES TUMORAUX)

- **Lancement de l'essai clinique de phase 3 confirmatoire de Tedopi® (étude ARTEMIA) dans le cancer du poumon non à petites cellules à un stade métastatique (CPNPC), en vue de l'enregistrement de Tedopi® en deuxième ligne du CPNPC :** depuis septembre 2024, en cours aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Royaume-Unis.

ARTEMIA est une étude clinique internationale de phase 3 randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la tolérance de Tedopi® en monothérapie administré en deuxième ligne versus le traitement standard chez des patients HLA-A2 positifs atteint d'un CPNPC métastatique en résistance secondaire* aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC). Le critère principal est la survie globale. Cet essai pivot confirmatoire inclura 363 patients et vise à soutenir l'enregistrement réglementaire de Tedopi® en deuxième ligne de traitement du CPNPC 1 aux États-Unis, au Canada, en Europe et au Royaume-Uni. Cet essai est associé à un test diagnostic compagnon destiné à identifier les patients HLA-A2 positifs, éligibles au traitement. L'étude a été lancée en septembre 2024 et les premiers patients ont été inclus en décembre 2024.

- La Société a reçu 8,4 millions d'euros de financement public dans le cadre de l'appel à projets « i-Démo » du plan « France 2030 » visant à soutenir cette étude clinique. Ce financement sera déployé tout au long du déroulement du projet.
- Au cours de 2024, l'évaluation de Tedopi® en combinaison s'est poursuivie dans trois essais cliniques de phase 2, menés sous la promotion de groupes cliniques en oncologie :
 - **Dans le cancer du poumon non à petites cellules**, en combinaison avec nivolumab (étude CombITED), sous la promotion de la fondation FoRT ;
 - **Dans le cancer du pancréas** localement avancé, en combinaison avec une chimiothérapie (étude TEDOPaM), sous la promotion du GERCOR ;
 - **Dans le cancer de l'ovaire**, en combinaison avec pembrolizumab (étude TEDOVA), sous la promotion d'ARCAGY-GINECO.

OSE-279 (ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-PD1)

- **Premier résultats cliniques positifs d'OSE-279 évalué en monothérapie dans une étude clinique de phase 1/2 :** la Société a présenté des premiers résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance de cette étude, dont un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, au congrès de l'ESMO *Targeted Anticancer Therapy Congress* qui s'est tenu à Paris en février 2024.

LUSVERTIKIMAB (OSE-127) (ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR À L'INTERLEUKINE-7)

- **Résultats positifs d'efficacité et de tolérance de la phase 2 clinique (étude CoTikiS) dans la rectocolite hémorragique active modérée à sévère** : des premiers résultats annoncés en juillet 2024, complétés en novembre 2024

Lusvertikimab a atteint le critère principal d'efficacité défini par l'amélioration du score de Mayo modifié (MMS)** à la semaine 10 (S10) aux deux doses testées, et a démontré des résultats cliniquement probants et statistiquement significatifs sur les principaux critères secondaires. Un profil de sécurité favorable a été observé à la fois pendant la période d'induction et pendant les 6 mois de la période ouverte d'extension de l'essai. Au total, 134 patients ont été analysés au cours de la période d'induction jusqu'à S10 [groupe 850 mg (50 patients) ; groupe 450 mg (35 patients) ; groupes poolés 850 mg + 450 mg (85 patients) ; groupe placebo (49 patients)]. Un total de 120 patients traités avec lusvertikimab a participé à la période ouverte d'extension de traitement (OLE) de 24 semaines.

- Au-delà des maladies auto-immunes, lusvertikimab (OSE-127) est en cours de recherche en collaboration avec l'Université de Kiel. Cette recherche vise à évaluer le potentiel thérapeutique d'lusvertikimab (OSE-127) à cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée de l'IL-7R présent chez plus de 80 % des patients atteints de Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B ou T. Les avancées de ce programme ont été régulièrement présentées au congrès annuel de l'ASH (American Society of Hematology), et dernièrement, en décembre à l'édition 2024 de ce congrès où la présentation orale a reçu un « Abstract Award » décerné par l'ASH qui distingue les scientifiques qui font progresser la recherche en hématologie de manière significative.

PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104) (ANTAGONISTE DE CD28), DÉVELOPPÉ EN PARTENARIAT CLINIQUE AVEC LE CHU DE NANTES ET EN PARTENARIAT PHARMACEUTIQUE AVEC VELOXIS PHARMACEUTICALS INC.

- **Analyse positive de l'étude de Phase 1/2 évaluant la première utilisation de l'immunothérapie pegrizeprement (VEL-101/FR104) en transplantation rénale**

OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont présenté une analyse positive des données issues de la première utilisation en transplantation rénale de l'anti-CD28 pegrizeprement (VEL-101/FR104) au congrès annuel « American Transplant Congress » (ATC), qui s'est tenu en juin à Philadelphie. Les données ont montré la sécurité du produit administré en combinaison et les premiers signes d'efficacité sans aucun rejet aigu après un an de suivi chez les 8 patients ayant reçu un an complet de traitement.

- Deux autres communications orales sur pegrizeprement ont également été présentées lors de ce congrès :
 - Une communication présentée par Veloxis Pharmaceuticals a montré les résultats de son essai clinique d'escalade de dose de Phase 1 évaluant la sécurité, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique de doses uniques croissantes de pegrizeprement administré en sous-cutané chez des participants sains.
 - Une communication présentée par l'équipe du Pr. Richard Pierson (Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, États-Unis), a rapporté les données précliniques positives d'efficacité de pegrizeprement administré en monothérapie ou en combinaison avec un anticorps anti-CD40L pour prévenir le rejet chronique et aigu d'une allogreffe cardiaque.

BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371 (ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-SIRPα), DÉVELOPPÉ EN PARTENARIAT AVEC BOEHRINGER INGELHEIM

Poursuite de l'avancée du développement clinique du traitement *first-in-class* SIRPα BI 770371 en immunologie du cancer

- En juillet 2024, OSE Immunotherapeutics et son partenaire Boehringer Ingelheim ont annoncé que Boehringer Ingelheim va poursuivre l'avancée vers la prochaine phase de développement clinique de leur programme *first-in-class* SIRPα en immuno-oncologie. Boehringer poursuivra ce programme avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera maintenant évalué dans une étude de Phase 1b dans les tumeurs solides.
- Le démarrage d'une étude de Phase 2 dans les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (CRM) est prévu pour fin 2024.

AVANCÉES DES PROGRAMMES EN DÉVELOPPEMENT PRÉCOCE

Au cours de l'année 2024, la Société a poursuivi ses travaux de recherche et ses avancées sur ses plateformes innovantes, et en particulier :

- En avril 2024, des nouvelles données ont été publiées dans la revue à Comité de lecture *Journal of Immunology* sur CLEC-1, une cible innovante de points de contrôle myéloïde dans l'immunothérapie du cancer. La collaboration avec l'équipe du Dr Elise Chiffolleau au Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie de Nantes a montré, pour la première fois, que CLEC-1 agit comme un point de contrôle immunitaire sur la réponse immune aiguë dans un contexte d'inflammation stérile.
- La Société a présenté des données précliniques sur sa plateforme ARNm (Acide Ribonucléique messager) thérapeutique dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires au congrès annuel FOCIS (*Federation of Clinical Immunology Societies*) en juin à San Francisco.
- OSE Immunotherapeutics a conclu en juin un accord commercial et de partage de revenus avec un leader mondial dans la recherche et le traitement contre le cancer, le *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSK).

Cet accord mondial et exclusif avec le MSK porte sur des droits attachés à des brevets d'OSE Immunotherapeutics et des brevets codétenus avec le MSK dans le domaine des thérapies par cellules CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) dans le traitement de cancers exprimant l'Interleukine-7 Récepteur (IL-7R), en particulier les tumeurs hématologiques comme la Leucémie Aiguë Lymphoblastique. Dans le cadre de cet accord, le MSK conduira la recherche, le développement et les activités de commercialisation puis ultérieurement, partagera des revenus potentiels avec OSE Immunotherapeutics.

- Au cours du second semestre 2024, OSE Immunotherapeutics a présenté sa nouvelle technologie bispécifique de « cis-démasquage » pour la conception de médicaments à base de cytokines avec un indice thérapeutique amélioré lors de présentations orales sélectionnées pour des conférences internationales.

1.3 Evolutions prévisibles et perspectives d'avenir

Les prochaines étapes d'évolution de la Société sont liées au développement de son portefeuille de produits en immuno-oncologie et immuno-inflammation et au renforcement du « business model » fondé sur des partenariats à travers la conclusion d'accords pharmaceutiques stratégiques.

PRODUITS PROPRIÉTAIRES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

TEDOPI®, VACCIN THÉRAPEUTIQUE CONTRE LE CANCER (COMBINAISON DE NÉO-ÉPITOPES ISSUS D'ANTIGÈNES TUMORAUX)

En 2025, poursuite et prochaines étapes prévues du développement clinique de Tedopi® en monothérapie et en combinaison à travers quatre essais cliniques et dans trois indications de cancer

- **ARTEMIA** : lancé en septembre 2024, l'essai clinique ARTEMIA de Tedopi® en deuxième ligne de traitement du CPNPC va se déployer au cours de l'année 2025, avec notamment l'activation de tous les pays et de tous les sites cliniques au cours du premier semestre.
- **TEDOVA** : Fin du recrutement des patientes dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en monothérapie ou en combinaison avec Keytruda® dans le cancer de l'ovaire ; étude promue et menée par le groupe français de cliniciens en oncologie ARCAGY-GINECO. Les résultats de cette étude sont attendus au deuxième trimestre 2026.
- **Combited** : Fin du recrutement des patients dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en combinaison avec Opdivo® en deuxième ligne de traitement du CPNPC prévue au deuxième trimestre 2025 ; étude promue et menée par la fondation italienne FoRT. Les résultats de cette étude sont attendus au deuxième semestre 2026.
- **TEDOPaM** : Fin du recrutement des patients dans l'étude de Phase 2 de Tedopi® en combinaison avec une chimiothérapie dans l'adénocarcinome pancréatique avancé ou métastatique en mai 2023 ; étude promue et menée par le groupe français de cliniciens en oncologie GERCOR. En mars 2025, la Société et le GERCOR ont annoncé l'étude avait atteint son objectif principal, montrant des résultats positifs selon les hypothèses statistiques prédéfinies, et une toxicité minimale avec Tedopi® en combinaison avec FOLFIRI en traitement de maintenance. Le suivi des patients se poursuit et des analyses translationnelles sont en cours, et des résultats plus détaillés seront présentés lors d'un prochain congrès médical.

En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi®, notamment grâce aux résultats positifs de l'étude de phase 3 ARTEMIA, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.

OSE-279 (ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-PD1)

- **Après des premiers résultats positifs de phase 1/2 clinique** dans les tumeurs solides, cette première étude clinique permettra à OSE Immunotherapeutics d'explorer OSE-279 en combinaison avec d'autres candidats médicaments de la Société ou avec des actifs externes à travers de nouveaux partenariats potentiels avec des sociétés de biotechnologie ou pharmaceutiques.

LUSVERTIKIMAB (OSE-127) (ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR À L'INTERLEUKINE-7)

Phase 2 clinique (étude CoTikiS) dans la rectocolite hémorragique active modérée à sévère : première étude d'efficacité positive d'un anticorps monoclonal anti-IL-7R ouvrant la voie au développement d'un antagoniste IL-7 potentiel first-in-class dans les maladies auto-immunes et inflammatoires

- Les résultats positifs de la phase d'induction de CoTikiS, démontrant une forte efficacité et un profil de sécurité favorable dans la rectocolite hémorragique active modérée à sévère, représentent une étape majeure dans le développement clinique de lusvertikimab, et un catalyseur puissant pour les étapes à venir. OSE Immunotherapeutics prévoit de continuer son évaluation dans d'autres études avec pour objectif ultime de rendre cette thérapie innovante accessible à des millions de patients en attente de traitements plus efficaces et plus sûrs dans diverses maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques. La Société devrait progresser selon cette stratégie et avancer avec les partenaires les plus pertinents.
- Au-delà des maladies auto-immunes, la Société va poursuivre la recherche préclinique sur lusvertikimab (OSE-127) dans la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) en collaboration avec l'Université de Kiel. Cette recherche vise à évaluer le potentiel thérapeutique du produit à cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée de l'IL-7R présent chez plus de 80 % des patients atteints de LAL à précurseurs B ou T. La rechute représente un enjeu clinique pour les patients à risque souffrant de LAL-B et les options thérapeutiques pour les patients atteints de LAL-T demeurent actuellement très limitées. Ce programme préclinique collaboratif a déjà démontré un fort potentiel thérapeutique dans le traitement de la LAL.

PRODUITS EN CLINIQUE DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT

PEGRIZEPRUMENT (VEL-101/FR104) (ANTAGONISTE DE CD28), DÉVELOPPÉ EN PARTENARIAT CLINIQUE AVEC LE CHU DE NANTES ET EN PARTENARIAT PHARMACEUTIQUE AVEC VELOXIS PHARMACEUTICALS

- **Analyse positive de l'étude de Phase 1/2 évaluant la première utilisation de l'immunothérapie anti-CD28 pegrizeprement (VEL-101/FR104) en transplantation rénale**
 Les résultats de l'exploration du profil de tolérance de pegrizeprement (VEL-101/FR104), présentés en juin 2024 par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes au congrès annuel « American Transplant Congress » (ATC), semblent prometteurs et encourageants pour la poursuite du développement en phase 2 chez des patients transplantés rénaux, en attente de solutions innovantes.
- **Résultats positifs de l'essai clinique d'escalade de dose de Phase 1 de pegrizeprement (VEL-101/FR104) menée par Veloxis Pharmaceuticals**
 Ces résultats cliniques positifs de Pegrizeprement (VEL-101/FR104) administré en sous-cutané chez des volontaires sains faciliteront le choix de la dose en prévision d'une étude de phase 2 chez des patients ayant reçu une transplantation rénale

BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371 (ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-SIRPα), DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT AVEC BOEHRINGER INGELHEIM

- Comme annoncé en juillet 2024 par OSE Immunotherapeutics et son partenaire Boehringer Ingelheim, ce dernier va poursuivre l'avancée vers la prochaine phase de développement clinique de leur programme *first-in-class* SIRPα en immuno-oncologie. Boehringer poursuivra ce programme avec un anticorps inhibiteur SIRPα perfectionné de nouvelle génération qui sera maintenant évalué dans une étude de Phase 1b dans les tumeurs solides.

PLATEFORMES DE RECHERCHE

Au cours de l'année 2025, la Société va poursuivre l'accélération et le renforcement de ses programmes précliniques first-in-class issus de ses plateformes de recherche innovantes.

PARTENARIATS - CRÉATION DE VALEUR

La Société poursuit la recherche de nouveaux accords de collaboration ou de licence, pouvant être initiés à différents stades de développement des produits, avec des acteurs impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation et de régulation et dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt clinique.

Événements importants survenus depuis la clôture de l'exercice

- Le 13 janvier 2025, la Société a annoncé la nomination du Dr. Sonya Montgomery au poste de Chief Development Officer. Elle fait partie du Comité exécutif d'OSE Immunotherapeutics et supervise les activités de développement des actifs clés de la Société et de développement stratégique du portefeuille de produits précliniques et cliniques, et la coordination des activités de développement entre les équipes de fabrication, d'approvisionnement, de développement translationnel et biomarqueurs, ainsi que des alliances pharmaceutiques et des activités médico-marketing.
- Le 27 janvier 2025, le Directeur Général a attribué 226 700 actions gratuites aux salariés non-mandataires sociaux, dans le cadre du plan d'un maximum de 250 000 actions gratuites autorisé par le Conseil d'administration en date du 4 décembre 2024.
- Le 28 janvier 2025, la Société a annoncé la présentation de trois abstracts scientifiques sur lusvertikimab, antagoniste de l'IL-7 récepteur en développement clinique dans la rectocolite hémorragique, en présentation orale, présentation orale digitale et poster au 20ème congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) du 19 au 22 février 2025 à Berlin.
- Le 29 janvier 2025, OSE Immunotherapeutics et Scientia Lab, une société deeptech leader de l'immunologie de précision alimentée par l'Intelligence Artificielle (IA), ont annoncé une collaboration stratégique visant à utiliser la plateforme d'IA avancée de modélisation des maladies inflammatoires de Scientia Lab pour identifier des marqueurs prédictifs de l'efficacité de traitements d'immunothérapie.
- Le 20 février, la Société a présenté des données précliniques positives sur la combinaison de l'anti-IL-7 récepteur (IL-7R) avec des anticorps monoclonaux (mAb) anti-IL-12/23 dans la colite chronique, au 20ème congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) qui s'est tenu à Berlin du 19 au 22 février 2025.

- Le 24 février, à ce même congrès de l'ECCO, la Société a présenté les résultats complets d'induction de l'étude de Phase 2 de lusvertikimab dans la rectocolite hémorragique.
- Le 11 mars, OSE Immunotherapeutics et le groupe GERCOR ont annoncé que l'étude TEDOPaM (essai GERCOR D17-01 PRODIGE 63) avait atteint son objectif principal. Cet essai clinique de Phase 2 évalue Tedopi®, un vaccin thérapeutique contre le cancer « off-the-shelf » à base de néo-épitopes, dans l'adénocarcinome pancréatique (ADCP) avancé ou métastatique. L'essai a atteint son objectif principal, montrant des résultats positifs selon les hypothèses statistiques prédéfinies et une toxicité minimale de Tedopi® en combinaison avec FOLFIRI en traitement de maintenance. Le suivi des patients se poursuit et des analyses translationnelles sont en cours, des résultats plus détaillés seront présentés lors d'un prochain congrès médical.
- Le 26 mars, la Société a annoncé ses résultats financiers annuels 2024 et fait le point sur sa stratégie de développement.
- Dans le cadre du contrat de financement signé avec Vester Finance, il reste à ce jour 880 000 bons de souscription d'actions (BSA) exerçables. Conformément à l'avenant signé le 26 mars 2025, Vester Finance dispose de la possibilité d'exercer ces BSA dans les mêmes conditions contractuelles jusqu'au 26 mars 2026.

1.4 Activités de recherche et de développement

Le lecteur est invité à se référer à la partie 1.2 du présent rapport de gestion.

1.5 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

Voir Section 3 du Document d'Enregistrement Universel.

1.6 L'utilisation d'instruments financiers par la Société

La Société a fait usage d'instruments financiers au cours de l'exercice écoulé (voir Note 3 aux états financiers consolidés, Section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel).

1.7 Transactions entre parties liées

Voir Section 17.1.2 du Document d'Enregistrement Universel.

2. COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2024

2.1 Présentation des comptes sociaux de la Société

Nous vous précisons que les règles de présentation et les méthodes d'évaluation retenues pour l'établissement des comptes sociaux de l'exercice clos sont conformes à la réglementation en vigueur.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base suivantes :

- Continuité d'exploitation ;
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- Indépendance des exercices.

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels tels que décrit dans l'avis du Conseil National de la Comptabilité (C. Com. R.123-180 et PCG art.531-1 §1).

Pour plus de précisions sur les règles et méthodes comptables, nous vous renvoyons à l'annexe aux comptes sociaux.

2.1.1 *Bilan*

Le total du bilan de la Société s'établit au 31 décembre 2024 à 170 973 k euros contre 126 415 k euros au titre de l'exercice précédent.

Les éléments inscrits à l'actif sont composés de titres de participation et d'immobilisations financières pour 51 673 k euros, d'immobilisations incorporelles pour 42 846 k euros, d'immobilisations corporelles pour 355 k euros, de créances clients pour 4 138 k euros et d'autres créances pour 5 757 k euros, des disponibilités et valeurs mobilières de placement pour un montant net de 63 917 k euros et de charges constatées d'avance pour 2 287 k euros.

Hormis le capital social de 4 388 k euros au 31 décembre 2024, le passif est constitué des primes d'émission pour 144 428 k euros, d'un report à nouveau pour (77 120) k euros, de provisions pour risques et charges de 1 170 k euros, d'avances conditionnées pour un montant de 12 460 k euros, de dettes auprès d'établissements de crédit pour un montant pour 28 126 k euros, de dettes fournisseurs pour 7 654 k euros, de dettes fiscales et sociales pour 2 010 k euros, d'autres dettes pour 64 k euros et de produits constatés d'avance pour 2 034 k euros.

2.1.2 Compte de résultat

En 2024, la Société a réalisé un chiffre d'affaires 7 580 k euros, principalement composé de la refacturation à Abbvie des frais de développement et à Boehringer Ingelheim des frais de développement supportés par OSE pour BI 765063 (OSE-172).

En 2023, la Société avait réalisé un chiffre d'affaires 2 002 k euros, principalement composé de la refacturation à Boehringer Ingelheim des frais de développement supportés par OSE pour BI 765063 (OSE-172).

Les autres produits d'exploitations pour 62 600 k euros concernent majoritairement la cession d'une licence exclusive sur les droits de propriété intellectuelle du produit OSE-230 et un rachat du taux de royalties par Boehringer Ingelheim.

Les charges d'exploitation 2024 s'élèvent à 41 645 k euros contre 31 586 k euros en 2023.

Charges d'exploitation par nature – K Euros	31/12/2024	31/12/2023	var.	var. %
Achats et charges externes	30 065	22 252	7 813	26 %
Impôts, taxes et versements assimilés	351	125	226	64 %
Charges de personnel	9 851	8 490	1 361	14 %
Dotations aux amortissements et provisions	862	322	540	63 %
Autres charges	516	396	120	23 %
Total	41 645	31 586	10 059	24 %

Le poste « charges externes » en 2024 se compose principalement des éléments suivants notamment :

- 22 446 k euros de sous-traitance ;
- 3 735 k euros d'honoraires ;
- 1 420 k euros de coût des locations mobilières et immobilières ;
- 1 050 k euros de consommables R&D ;

Les charges de personnel en 2024 s'élèvent à 9 851 k euros contre 8 490 k euros en 2023.

L'effectif moyen est de 55 personnes en 2024 contre 62 en 2023.

Le résultat d'exploitation au titre de l'exercice 2024 est de +29 151 k euros.

Après un résultat financier de + 133 k euros, un résultat exceptionnel de +13 713 k euros et une charge d'impôt de 2 764 k euros (comprenant le CIR), le bénéfice net comptable au titre de l'exercice 2024 s'établit à 45 761 k euros.

2.2 Présentation des comptes consolidés de la Société

Les comptes consolidés de la Société OSE Immunotherapeutics et ses filiales (le Groupe), sont présentés en euros et sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS (International Financial Reporting Standards) telles qu'adoptées par l'Union Européenne.

2.2.1 *Bilan consolidé*

Le total du bilan consolidé de la Société s'établit au 31 décembre 2024 à 123 959 k euros contre 82 054 k euros au titre de l'exercice précédent.

2.2.2 *Compte de résultat consolidé*

Le groupe a reconnu 69 877 k euros de chiffre d'affaires en 2024 contre 2 227 k euros de chiffre d'affaires réalisé en 2023 en lien avec le nouveau partenariat avec Abbvie et la renégociation du partenariat Boehringer Ingelheim, ainsi que le rachat du taux de royalties par BI.

Charges d'exploitation par fonction – K Euros	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Frais de recherche et développement	30 445	17 158
Frais généraux	6 531	6 015
Charges liées aux paiements des actions	2 724	2 034
TOTAL	39 700	25 207

Les frais de recherche et développement en 2024 sont principalement composés de :

- 24 405 k euros de sous-traitance et d'honoraires, avant imputation du crédit d'impôt recherche pour 5 302 k euros et des subventions reçues pour 3 951 k euros ;
- 7 095 k euros de charges de personnel affecté à la recherche et au développement ;
- 1 060 k euros de consommables ;
- 2 890 k euros de dotations pour amortissements et provisions

Les frais généraux en 2024 sont principalement composés de :

- 1 792 k euros d'honoraires : honoraires comptables, juridiques, de conseil, de cotation boursière et de publicité ;
- 2 062 k euros de charges de personnel affecté à la direction des opérations, à la finance, à la communication et au secrétariat général ;
- 251 k euros de dotations pour amortissements et provisions

Le résultat opérationnel au titre de l'exercice 2024 est de +43 735 k euros.

Le résultat net au titre de l'exercice 2024 est de +37 445 k euros.

2.3 Situation d'endettement (comptes sociaux et comptes consolidés)

Comptes sociaux

Les autres créances s'élèvent à 5 757 k euros, dont principalement 2 764 k euros de créances fiscales, 1 367 k euros d'avance en compte courant octroyée majoritairement à sa filiale OPI.

La trésorerie de la Société OSE Immunotherapeutics s'élève à 63 917 k euros au 31 décembre 2024, dont 48 929 k euros de disponibilités et 14 987 k euros de dépôt à termes et autres placements court terme.

Le montant total des dettes d'exploitation de la Société s'élève à 9 728 k euros (constituées de dettes fournisseurs à hauteur de 7 654 k euros, de dettes sur immobilisations pour 64 k euros et de dettes sociales et fiscales pour 2 010 k euros).

Le montant des dettes auprès d'établissements de crédit s'élève à 28 126 k euros (PGE et BEI) et le montant des avances remboursables s'élèvent à 12 460 k euros.

Comptes consolidés

Les fonds disponibles du groupe s'élèvent à 16 745 k euros de trésorerie nette au 31 décembre 2024 auquel il faut ajouter les actifs financiers courants et non courants pour respectivement 49 049 k euros et 5 046 k euros. Ces actifs concernent les placements sans risque supérieurs à 3 mois et ceux supérieurs à un an.

Le montant total des dettes d'exploitation de la Société s'élève à 10 389 k euros (constituées principalement de dettes fournisseurs à hauteur de 7 724 k euros et de dettes sociales et fiscales pour 2 665 k euros).

Le montant des dettes auprès d'établissements de crédit s'élève à 29 155 k euros (BEI et PGE) et le montant des avances remboursables s'élève à 13 702 k euros.

Les autres dettes s'élèvent à 2 039 K euros et correspondent à des produits constatés d'avance.

2.4 Dépenses visées par l'article 39-4 du Code Général des Impôts

Conformément à l'article 223 quater du code général des Impôts, nous vous rappelons que, pour l'exercice clos le 31 décembre 2024, il n'y a pas eu de dépenses et charges du type de celle visées au point 4 de l'article 39 du Code Général des impôts, sous le nom de « Dépenses somptuaires », ni d'amortissements excédentaires visés à ce même point 4.

2.5 Informations relatives aux délais de paiement des fournisseurs et clients

Nous vous informons que les comptes de la Société qui vous sont soumis font apparaître, au 31 décembre 2024, des dettes fournisseurs pour un montant de 7 654 k euros.

Conformément aux dispositions des articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du code de commerce, nous vous communiquons ci-après les éléments suivants relatifs à la décomposition à la clôture des deux derniers exercices du solde de dettes à l'égard des fournisseurs par date d'échéance :

Tableau du solde des dettes fournisseurs et clients au 31.12.2024 par dates d'échéance (en k€) :

Factures reçues non réglées à la date de clôture							
Echéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total k€
Nombre de factures	4	1	1	4	10	115	125
Montant TTC en k€	115	0	2	17	133	3 223	3 368
% des achats TTC	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	9 %	9 %

Factures émises non réglées à la date de clôture dont le terme est échu							
Echéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total k€
Nombre de factures	4	2	-	-	6	3	9
Montant TTC en k€	26	157	-	-	183	3 917	4 101
% du CA TTC	0 %	0 %	-	-	0 %	6 %	6 %

Tableau du solde des dettes fournisseurs et clients au 31.12.2023 par dates d'échéance (en k€) :

Factures reçues non réglées à la date de clôture							
Echéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total k€
Nombre de factures	35	13	7	28	83	599	682
Montant TTC en k€	184	649	38	1 533	2 403	3 952	6 355
% des achats TTC	1%	2%	0%	5%	8%	13%	21%

Factures émises non réglées à la date de clôture dont le terme est échu							
Echéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total k€
Nombre de factures	-	-	-	-	-	4	4
Montant TTC en k€	-	-	-	-	-	535	535
% du CA TTC	-	-	-	-	-	26%	26%

2.6 Tableau des résultats de la Société au cours des cinq dernières années

Conformément aux dispositions de l'article R. 225-102 du code de commerce, le tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices est joint en Annexe 1.

2.7 Proposition d'affectation du résultat de l'exercice

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2024 font apparaître un bénéfice d'un montant de 45 760 686 euros, que nous vous proposons d'affecter au compte « report à nouveau » qui au résultat de cette affectation, sera porté d'un solde à -31 359 094 euros.

Afin de se conformer aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, nous vous rappelons qu'il n'a pas été distribué de dividendes au titre des trois derniers exercices.

3. FILIALES ET PARTICIPATIONS – TITRES DE PLACEMENT

3.1. Activité des filiales

L'activité de notre filiale OPI est limitée à la gestion de la propriété industrielle de notre technologie OSE-2101.
L'activité de notre filiale OSE Immunotherapeutics Inc. reste limitée à l'heure actuelle. A moyen terme, elle servira de point d'appui dans le cadre de collaborations scientifiques ou pharmaceutiques internationales.

3.2 Prises de participation ou prises de contrôle

Néant.

3.3 Société contrôlée

Depuis le 25 mars 2014, la Société détient l'intégralité du capital et des droits de vote de la Société OPI et d'OSE Immunotherapeutics Inc., créée dans l'état du Delaware en 2017.

PARTICIPATION DES SALARIÉS AU CAPITAL

Conformément aux dispositions de l'article L.225-102 du Code de commerce, nous vous indiquons qu'il y avait cinquante salariés actionnaires de la Société au dernier jour de l'exercice, soit le 31 décembre 2024, dont le principal (en détention capitalistique sur une base de 21.937.777 actions) sont :

- Nicolas Poirier, contrat de travail au 31 mai 2016 en qualité de Directeur scientifique, détenant 459.478 actions, soit 2,09 % au 31 décembre 2024.

Pour un détail des attributions d'actions gratuites aux salariés, le lecteur est invité à se référer à la Section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel (tableau 10).

En revanche, la Société ne compte aucun salarié participant au capital dont les titres font l'objet d'une gestion collective au sens de l'article susvisé (c'est-à-dire dans le cadre d'épargne entreprise ou d'un fond commun de placement d'entreprise).

4. INDICATIONS SUR LES RISQUES FINANCIERS LIÉS AUX EFFETS DU CHANGEMENT CLIMATIQUE

Compte tenu de son activité, la Groupe n'est pas significativement exposé aux risques environnementaux et n'a pas identifié de risques financiers liés aux effets du changement climatique. Les risques associés au dérèglement climatique sont limités en raison de l'absence d'activité industrielle, de commercialisation, de recherche et développement.

5. MÉCANISME DE CONTRÔLE

L'article 18 des statuts attribue un droit de vote double à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom d'un même actionnaire.

A l'exception du droit de vote double attribué, il n'existe pas de titres comportant de prérogatives particulières.

Il n'existe pas non plus de mécanismes de contrôle prévu dans un système d'actionnariat du personnel ni d'accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions.

6. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL

6.1 Identité de la Société

(i) Dénomination

La dénomination sociale de la Société est OSE Immunotherapeutics.

(ii) Siège social

Le siège social de la Société est le : 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes.

(iii) Forme juridique

OSE Immunotherapeutics est une Société anonyme à Conseil d'administration et dont les actions sont admises aux négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris sous le code ISIN FR0012127173 depuis le 30 mars 2015.

Le 31 janvier 2023, les titres de la société ont été transféré du compartiment B au compartiment C, qui comprend les émetteurs ayant une capitalisation boursière inférieure à 150 millions.

(iv) Capital

Le capital social est fixé à quatre millions quatre cent soixante-neuf mille neuf cent trente-deux euros et quarante centimes (4.469.932,40 €), divisé en vingt-deux millions trois cent quarante-neuf mille six cent soixante-deux (22.349.662) actions d'une valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €), chacune, libérées en totalité.

(v) Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Mixte du 19 juin 2024 a autorisé le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans les conditions décrites au paragraphe 18.1.6 (comptes consolidés, annexe 4.4 aux comptes) du présent Document d'Enregistrement Universel.

A ce titre, la Société a procédé aux opérations suivantes au cours de l'exercice 2024 :

Nombre d'actions achetées	327 353 titres
Cours moyen des achats	7,49 €
Nombre d'actions vendues	349 392 titres
Cours moyen des ventes	6,90 €
Montant total des frais de négociation	nc
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice et pourcentage du capital	42 457 titres (soit 0,19 %)
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	318 091 €
Valeur nominale des titres	8 491 €

L'ensemble de ces achats ont été réalisés dans le cadre du contrat de liquidité confié à Invest Securities portant sur les actions de la Société. A la date du Conseil d'administration réuni le 26 mars 2025, le nombre d'actions auto-détenues s'élevait à 32.755 actions, représentant 0,15 % du capital social à cette date.

(vi) Durée

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans à compter de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés.

(vii) Immatriculation

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nantes sous le numéro 479 457 715.

(viii) Code APE

Le code APE d'OSE Immunotherapeutics est le suivant : 7211Z.

(ix) Lieux où peuvent être consultés les documents juridiques

Au siège social d'OSE Immunotherapeutics, au greffe du tribunal de Commerce de Nantes et sur le site internet de la Société : <http://ose-immuno.com/>

(x) Objet social

OSE Immunotherapeutics a pour objet social, en France et à l'étranger :

- La conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant y compris la commercialisation ;
- L'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- La prise de participation ou d'intérêts dans toutes Sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- La prestation de services, le conseil dans la recherche, le développement, le conseil marketing ou commercial, le conseil pour l'accès au Marché (prix et remboursement), les audits de structure dans le domaine de la santé, secteur pharmaceutique diagnostic cosmétique, nutritionnel et vétérinaire ;
- Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société ;
- Elle peut réaliser toutes les opérations qui sont compatibles avec cet objet, s'y rapportent et contribuent à sa réalisation.

(xi) Exercice social

L'exercice social d'OSE Immunotherapeutics commence le 1^{er} janvier et se termine le 31 décembre de chaque année.

(xii) Assemblées générales

Voir Section 19.2.2 du Document d'Enregistrement Universel et les articles 29 à 35 des statuts de la Société.

(xiii) Déclaration de franchissement de seuils de participation

Les statuts de la Société prévoient que les franchissements de seuils seront soumis aux diligences suivantes :

ARTICLE 16 – « FRANCHISSEMENTS DE SEUIL »

En application de l'article L.233-7 du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50%, 66,66%, 90% ou 95% du capital social ou des droits de vote,

est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par le Code de commerce. »

(xiv) Identification des titres au porteur

Le lecteur est invité à se référer au chapitre 16 du présent Document relatifs aux principaux actionnaires.

ARTICLE 13 – FORME DES ACTIONS

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenus par chacun d'eux. »

(xv) Répartition statutaire des bénéfices

ARTICLE 39 - AFFECTATION ET RÉPARTITION DES RÉSULTATS

La différence entre les produits et les charges de l'exercice constitue le bénéfice ou la perte de l'exercice.

Sur le bénéfice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est fait un prélèvement d'un vingtième au moins affecté à la formation d'un fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve a atteint une somme égale au dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une cause quelconque, la réserve est descendue au-dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu ci-dessus et augmenté des reports bénéficiaires.

Ce bénéfice est à la disposition des actionnaires qui, sur proposition Conseil d'administration peuvent, en tout ou en partie, le reporter à nouveau, l'affecter à des fonds de réserve généraux ou spéciaux, ou le distribuer aux actionnaires à titre de dividende. Le dividende peut prendre la forme d'actions de la Société.

En outre, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition ; en ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués. Toutefois, le dividende est prélevé par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les pertes reportées par décision de l'assemblée générale sont inscrites à un compte spécial figurant au passif du bilan, pour être imputées sur les bénéfices des exercices ultérieurs jusqu'à extinction, ou apurées par prélèvement sur les réserves.

ARTICLE 40 – MISE EN PAIEMENT DES DIVIDENDES

Le paiement du dividende se fait annuellement à l'époque et aux lieux fixés par l'assemblée générale ou par le Conseil d'administration dans un délai maximal de neuf mois à compter de la clôture de l'exercice. La prolongation de ce délai peut être accordée par décision de justice.

La demande de paiement du dividende en actions doit intervenir dans un délai fixé par l'assemblée générale, sans qu'il puisse être supérieur à trois mois à compter de la date de celle-ci. Ce délai peut être suspendu, pour une durée ne pouvant excéder trois mois, par décision du Conseil d'administration, en cas d'augmentation de capital. »

6.2 Activité de la Société

OSE Immunotherapeutics est une Société de biotechnologie spécialisée dans l'activation et la régulation immunitaire avec des biothérapies agonistes et des antagonistes développés en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes.

(i) Propriété intellectuelle

Voir Section 5.5 du Document d'Enregistrement Universel.

(ii) Contrats importants

Voir Section 20 du Document d'Enregistrement Universel.

7. PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES RELATIVES À L'ÉLABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE

La présente présentation des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place dans la Société s'appuie sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence publié par l'AMF et applicables aux VaMPs (Valeurs Moyennes et Petites des marchés financiers).

Compte tenu des effectifs de la Société (65 personnes à la clôture 2024), OSE Immunotherapeutics considère que les procédures de contrôle interne ne sont pas pertinentes dans leur ensemble pour juger de sa fiabilité. Cependant, OSE Immunotherapeutics a mis en place des mesures proportionnées à son organisation spécifique, et entend développer des missions ciblées sur ces éléments, et les améliorer au fur et à mesure de l'avancée de sa situation opérationnelle et financière. Ces éléments sont présentés ci-dessous.

OBJECTIFS DU CONTRÔLE INTERNE

La Société OSE Immunotherapeutics a mis en place une organisation du contrôle interne, en vue d'assurer l'optimisation du contrôle à l'intérieur de la Société, en veillant notamment à ce qu'il n'existe pas d'éléments matériels de nature à remettre en cause la fiabilité des comptes sociaux et consolidés présentés aux actionnaires.

Cette organisation vise à s'assurer :

- De la conformité aux lois et réglementations en vigueur,
- De la sauvegarde et de la protection des actifs,
- De la fiabilité des informations financières,
- De la prévention et de la maîtrise des risques, et de la mise en œuvre des optimisations des processus.

Ce dispositif de contrôle interne contribue à la prévention et à la maîtrise des risques résultant de l'activité de l'entreprise, y compris ceux liés aux risques d'erreurs et de fraudes. Comme tout système de contrôle, il ne peut cependant fournir une garantie absolue que ceux-ci sont totalement éliminés.

ORGANISATION DU CONTRÔLE INTERNE

Le contrôle interne s'appuie également sur une organisation spécifique.

Ainsi, afin d'assurer un relais à tous les niveaux de la Société OSE Immunotherapeutics, le contrôle interne se décline en trois lignes de maîtrise en interne et s'appuie sur les recommandations formulées par les auditeurs externes, comme présenté ci-dessous :

Première ligne de maîtrise : le respect des procédures

Chaque salarié de l'entreprise, par le respect des procédures en place dans son domaine, participe à l'efficacité et au bon fonctionnement du dispositif de contrôle interne. L'existence et l'application des procédures, sous la supervision du directeur financier, constituent ainsi le premier niveau de contrôle.

Deuxième ligne de maîtrise : les services et outils supports

Ce niveau de contrôle est assuré par des fonctions et des outils spécifiques de contrôle, de suivi et de pilotage, et sont des clés d'aide à la décision pour le Conseil d'administration.

- **Un logiciel d'engagement de dépenses**, verrouillé à plusieurs niveaux hiérarchiques pour valider en amont toutes dépenses.
- **Un contrôle budgétaire** assuré par le directeur financier et son équipe. Il permet un suivi mensuel et trimestriel des engagements budgétaires par la Société et ses filiales OPI et OSE Immunotherapeutics Inc., ce suivi faisant l'objet d'un « reporting » remis au Conseil d'administration chaque trimestre. Ce reporting contient également des éléments non financiers et prospectifs permettant un meilleur pilotage de sa filiale.

- **Un service comptable** externalisé, garant de la fiabilité de l'information financière et relais de la direction financière. Les déclarations fiscales de la Société sont établies par un expert-comptable externalisé et contrôlées par le directeur financier de la Société OSE Immunotherapeutics. Ces déclarations font par ailleurs régulièrement l'objet d'une revue par des conseils externes.
- **Le statut juridique d'OSE Pharma International (OPI)**, filiale de droit suisse, permet un contrôle pour OSE Immunotherapeutics sur la base des informations et de la gestion par son administrateur unique.
- **Le statut juridique d'OSE Immunotherapeutics, Inc.**, filiale de droit américain, permet un contrôle pour OSE Immunotherapeutics sur la base des informations et de la gestion par sa Présidente du Conseil d'administration de la Société mère française.
- **Un « reporting » centralisé de suivi des opérations juridiques** (contrat, secrétariat juridique, gestion des litiges, opérations de restructuration interne et de croissance externe), s'appuyant ponctuellement sur des consultations de conseils externes.
- **La consolidation** est réalisée par un service comptable externalisé et revu par le directeur financier, afin de garantir la cohérence des retraitements de consolidation, et leur conformité aux règles et procédures de la Société. Les reportings sont rapprochés des comptes consolidés établis et publiés semestriellement.

Troisième ligne de maîtrise : les audits de conformité et d'optimisation

Compte tenu de la taille de la Société, celle-ci n'est pas dotée d'un service d'audit interne.

Mais le Comité d'audit a également pour mission d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société, notamment au niveau du contrôle interne (cf. section 1.1.2.1 du Document d'Enregistrement Universel).

Recommandations externes : les audits légaux

En plus des lignes de maîtrise présentées ci-dessus, dans le cadre de leurs travaux, les commissaires aux comptes évaluent les procédures de contrôle interne et peuvent émettre des recommandations, dont il est tenu compte pour améliorer la fiabilité et la rapidité d'établissement des informations financières ainsi que la gestion des risques.

MISE EN ŒUVRE DU CONTRÔLE INTERNE

Principales actions sur l'exercice 2024

La Société OSE Immunotherapeutics a mis en place un certain nombre de procédures depuis 2016 qui ont été reconduites sur les exercices postérieurs.

Ces procédures sont les suivantes :

- Maîtrise du référentiel documentaire
- Formation du personnel
- Organisation du système de Pharmacovigilance
- Gestion des réclamations qualité produit

- Sélection des fournisseurs BPL, BPF et BPC
- Gestion des écarts, actions préventives et correctives
- Gestion des audits internes et externes / inspections
- Gestion des produits pour essai clinique
- Gestion des essais cliniques
- Rappel de lot
- Classement et archivage
- Gestion administrative et financière
- Gestion des ressources humaines
- Gestion des inventions et inventeurs
- « *Pre-Study Site Visit* »
- « *Site Initiation Visit* »
- « *Monitoring Visits* »
- « *Close Out Visit* »
- Gestion de l'information privilégiée
- « *Medical Review* »
- « *Change Control* »
- Protection des données personnelles

Axes de travail 2025-2026

Les axes de travail pour l'exercice 2025-2026 concerneront notamment l'amélioration continue des principales procédures mises en place ainsi que la mise en œuvre de procédures directement rattachées aux études cliniques, et le travail entamé en 2022 sur la Responsabilité Environnementale et Sociale de la Société sera particulièrement suivi.

PRINCIPALES ÉVOLUTIONS

Dans la continuité des efforts consentis par la Société au cours de l'exercice 2024, la Société va poursuivre son travail sur son contrôle interne pour atteindre ses objectifs en matière de gouvernance interne. En conséquence, la Société compte redoubler d'efforts dans la mise en place de sa politique d'amélioration des dispositifs de contrôle interne sur les exercices 2025 et 2026. La Société va également poursuivre l'actualisation de son dispositif de contrôle interne en prenant en compte l'évolution de son organisation interne et de son activité, ainsi que l'évolution en temps réel de son processus de gestion des risques.

8. SERVICES AUTRES QUE LA CERTIFICATION DES COMPTES FOURNIS PAR LES COMMISSAIRES AUX COMPTES

- Revue des éléments financiers consolidés relatifs à l'endettement et aux capitaux propres lors d'une situation intermédiaire

9. POUVOIR POUR LES FORMALITÉS

Nous vous proposons de donner tous pouvoirs au porteur de copies ou d'extraits du présent procès-verbal pour remplir toutes formalités de droit.

Le Conseil d'administration
Président

Annexe au rapport de gestion : Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier

Un récapitulatif des opérations mentionnées à l'article L.681- 18-2 du Code monétaire et financier au cours de l'exercice 2024 et portant sur les actions de la Société est présenté ci-après :

Catégorie (1)	Personne concernée	Nature de l'opération (2)	Date de l'opération	Montant de l'opération (€)	Prix moyen unitaire (€)	Nombre de titres
A	Ayant droit de Gérard Tobelem	S	17/06/2024	35.800	3,58	10.000
A	Sophie Brouard	S	17/06/2024	35.800	3,58	10.000
A	Didier Hoch	S	17/06/2024	35.800	3,58	10.000
A	Ayant droit de Gérard Tobelem	S	17/06/2024	35.700	3,57	10.000
A	Dominique Costantini	S	17/06/2024	35.700	3,57	10.000
A	Maryvonne Hiance	S	19/06/2024	35.700	3,57	10.000
A	Elsy Boglioli	S	04/12/2024	35.700	3,57	10.000
A	Maryvonne Hiance	S	04/12/2024	61.400	6,14	10.000
A	Jean-Patrick Demonsang	S	04/12/2024	61.400	6,14	10.000

(1) Catégories :

a : les membres du Conseil d'administration, du Directoire, du Conseil de surveillance, le Directeur général, le Directeur général, le Directeur général délégué ;

b : toute autre personne qui, dans les conditions définies par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers a, d'une part, au sein de l'émetteur, le pouvoir de prendre des décisions de gestion concernant son évolution et sa stratégie, et a, d'autre part, un accès régulier à des informations privilégiées concernant directement ou indirectement cet émetteur ;

c : les personnes ayant, dans des conditions définies par décret en Conseil d'État, des liens personnels étroits avec les personnes mentionnées aux a et b.

(2) Nature de l'opération : A : Acquisition ; C : Cession ; S : Souscription ; E : Échange.

Annexe B – Résultats de la Société au cours des cinq dernières années

Nature des indications	Exercice 2024	Exercice 2023	Exercice 2022	Exercice 2021	Exercice 2020
I. Capital en fin d'exercice					
Capital social	4 387 555,40€	4 330 220,20 €	3 705 480,20 €	3 705 480,20 €	3 596 607,60 €
Nombre des actions ordinaires existantes	21 937 777	21 651 101	18 527 401	18 527 401	17 983 038
Nombre d'obligations convertibles en actions	0	0	0	0	0
Nombre des actions ordinaires existantes	21 937 777	21 651 101	18 527 401	18 527 401	17 983 038
II. Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxe	7 579 626 €	2 001 925 €	3 302 807 €	6 146 699 €	9 742 877 €
Résultat avant impôts, dotations aux amortissements et provisions	29 284 329 €	-28 989 074 €	-19 043 616 €	-15 976 594 €	-22 024 907 €
Impôts sur les bénéfices (crédit d'impôt)	- 2 763 501	-5 784 647 €	-5 432 461 €	-4 344 393 €	-5 070 367 €
Résultat après impôts, dotations aux amortissements et provisions	45 760 686 €	-20 313 686 €	-14 139 435 €	-12 166 418 €	-17 398 439 €
Montant des bénéfices distribués	- €	- €	- €	- €	- €
III Résultat des opérations réduit à une seule action					
Résultat après impôts, mais avant dotations aux amortissements et provisions	1,33 €	-0,95 €	-0,73 €	-0,63 €	-0,94 €
Résultat après impôts dotations aux amortissements et provisions	2,09 €	-0,94 €	-0,76 €	-0,66 €	-0,97 €
Dividende versé à chaque action	- €	- €	- €	- €	- €
IV Personnel					
Nombre de salariés moyen annuel	56	62	57	53	45
Montant de la masse salariale	6 579 061 €	5 847 375 €	5 723 674 €	6 208 643 €	4 359 307 €
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux	3 272 477 €	2 642 963 €	2 752 820 €	3 262 794 €	2 247 621 €

Annexe C – Rapport sur le gouvernement d’entreprise

Dans le cadre de l’article L. 225-37 du Code de commerce, le rapport sur le gouvernement d’entreprise comprend pour l’exercice 2024, les informations concernant la composition du conseil et l’application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, les conditions de préparation et d’organisation des travaux du Conseil d’administration ainsi que les informations relatives aux mandataires sociaux. Ce rapport précise également que la Société se réfère volontairement à un code de gouvernement d’entreprise, indique les modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l’assemblée générale et présente les principes et les règles arrêtés par le Conseil d’administration pour déterminer les rémunérations et avantages de toute natures accordées aux mandataires sociaux. Enfin, il mentionne la publication des informations prévues par l’article L. 22-10-11 du Code de commerce.

Ce rapport a fait l’objet d’un examen par le Comité d’audit, réuni le 26 mars 2025 en présence des représentants des Commissaires aux comptes d’OSE Immunotherapeutics, puis a été approuvé par le Conseil d’administration, réuni le 26 mars 2025, en présence des représentants des Commissaires aux comptes d’OSE.

Ce rapport est présenté dans le cadre de l’assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires d’OSE Immunotherapeutics appelée à se tenir le 25 juin 2025.

1. Organes de surveillance et de direction

Le Conseil d’administration a décidé, depuis l’introduction en bourse de la Société, que l’exercice de la fonction de Président du Conseil d’administration soit dissocié de celui de la direction générale. La Présidence du Conseil d’Administration est assumée par Didier Hoch depuis le 19 juin 2024. La Direction générale de la Société est assumée par Nicolas Poirier depuis le 7 octobre 2022.

1.1. Conseil d’administration

1.1.1. Composition du Conseil d’administration

Ces dispositions sont prévues à l’article 1 du Règlement intérieur du Conseil d’administration.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l’âge de soixante-dix (70) ans, sa nomination a pour effet de porter à plus d’un tiers des membres du Conseil d’Administration, le nombre d’administrateur ayant dépassé cet âge.

Si cette proportion est dépassée, l’administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d’office à l’issue de l’Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l’exercice au cours duquel le dépassement a eu lieu.

Le Conseil s’est interrogé sur l’équilibre souhaitable de sa composition et de celle des comités qu’il constitue en son sein, notamment dans la représentation des femmes et des hommes, les nationalités et la diversité des compétences et sur les dispositions propres à garantir aux actionnaires et au marché que ses missions sont accomplies avec l’indépendance et l’objectivité nécessaires.

Les administrateurs de la Société viennent d'horizons différents et disposent d'expérience et de compétences variées reflétant ainsi les objectifs du Conseil d'Administration. La Société se conforme à la loi n° 2011-103 du 27 janvier 2011, qui prévoit que le Conseil devra comporter au moins 40% de chaque sexe.

Le détail des mandats exercés par les membres du Conseil d'Administration en fonction au jour du présent Document d'Enregistrement Universel* est donné par le tableau suivant :

Prénom – Nom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats actuellement Exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date du présent Document d'Enregistrement Universel
Didier Hoch	- Président du Conseil d'administration Phaxiam Therapeutics - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics - Administrateur de Filag Medical Schweiz AG	- Président du Conseil d'administration Pherecydes Pharma (juin 2023) - Directeur général Pherecydes Pharma (2022)
Maryvonne Hiance	- Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administratrice de Pherecydes Pharma - Présidente du Comité départemental de l'association Valentin Haüy	- Présidente et Vice-Présidente de France Biotech
Anne-Laure Autret-Cornet	- Néant	- Néant
Marc Dechamps	- Directeur général de Bioxodes SA - Président de Investsud Tech & Investsud Innovation - Administrateur académique de Solvay Brussels School EM - Administrateur de HealthTech for care - Administrateur de BioGenCell Europe - Membre du Comité stratégique de CER Groupe	- Président du Conseil de CEBR - Directeur International Affairs BioWin - Administrateur conseiller de eu.reca
Brigitte Dréno	- Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology, Almirall	- Vice-présidente déléguée à la Culture Scientifique et Technique à l'Université de Nantes - Coordinatrice RHU SUccESS - Rédactrice en chef du Quarterly de la Presse Médicale - Membre de l'Académie Nationale de Médecine - PH 50% au Centre Hospitalier de Nantes

Martine George	- Administrateur indépendant de Pegascy	- Administrateur indépendant de Phaxiam Therapeutics - Administrateur indépendant de Erytech
Markus Goebel	- Administrateur de Hemotune AG - Expert chez Innosuisse - Fondateur, Directeur général et Administrateur de M&G Advisors GmbH	- Administrateur de HAYA
Eric Leire	- Président Directeur général de Genflow Biosciences Ltd - Administrateur de InhaTarget Therapeutics - Administrateur de Immunetep - Administrateur de Phaxiam - Administrateur de BSIM Therapeutics	- Néant
Cécile Nguyen-Cluzel	- Administrateur	- Conseillère senior chez Apposite Capital Ltd - Administratrice de Antromax SAS - Membre du Comité stratégique de NA3D SAS
Nicolas Poirier	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MAbSillico	- Néant

1.1.2. Composition de l'équipe dirigeante opérationnelle

- Présentation de chaque membre du Conseil d'administration

Les dix membres actuels du Conseil d'administration, dont la composition actuelle est détaillée au chapitre 14.1 du présent Document d'Enregistrement Universel, associent une expertise internationale à la fois du développement de médicament, du marketing, de l'industrie et de la finance, avec une expérience de Sociétés de biotechnologie cotées.

DIDIER HOCH 68 ANS, FRANÇAIS	1508 ROUTE DE BELLEGARDE LA SAUZEE 42210 SAINT CYR LES VIGNES	10 965 ACTIONS
ADMINISTRATEUR, PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION		
Expérience professionnelle / Expertises		
Didier Hoch a une expérience de plus de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique. De 2000 à 2010, il a été Président de Sanofi-Pasteur MSD, une société conjointe (en « joint-venture ») entre Sanofi & Merck, consacrée aux vaccins. Il a également occupé différentes fonctions managériales au sein de Rhône Poulenc Rorer, puis Aventis (Vice-Président Moyen-Orient, Afrique). Auparavant, de 2002 à 2010, Didier Hoch a été Vice-Président et Président de l'association des fabricants de vaccins « Vaccine Europe » et Président du Comité de biotechnologie du LEEM (2006 – 2012). En 2014, Didier Hoch a co-fondé et dirigé l'accélérateur de startups « Big Booster ». Il occupe aujourd'hui des mandats au sein de sociétés de la santé dont Phaxiam Therapeutics, l'University of the Underground Charity Foundation (Pays-Bas), Goliver Therapeutics et Filag Medical Schweiz AG. Didier Hoch est médecin.		
Durée du mandat		
Première nomination : 31/05/2016		Renouvellement du mandat : AGO 2025
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administrateur - Membre du Comité d'audit	- Président du Conseil d'administration de Phaxiam Therapeutics - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics - Administrateur de Filag Medical Schweiz AG	

MARYVONNE HIANCE 76 ANS, FRANÇAISE	35, RUE EDISON 44000 NANTES	424 084 ACTIONS
ADMINISTRATRICE, VICE-PRÉSIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION		
Expérience professionnelle / Expertises		
Précédemment Présidente et cofondatrice d'Effimune, ingénieure spécialiste du nucléaire, Maryvonne Hiance a dirigé pendant 14 ans un programme nucléaire sur les neutrons au sein de FRAMATOME (Areva). Elle a dirigé pendant plus de 20 ans différentes sociétés d'innovation en biotechnologie dont SangStat Atlantic (la société mère Sangstat Medical Corporation a été acquise par l'industriel Genzyme en 2003 pour son portefeuille de produits dans l'immunosuppression et la transplantation), DrugAbuse Sciences et TcLand. Maryvonne a également fondé et dirigé Strategic Ventures, une société de conseil auprès de sociétés technologiques. Elle a été membre du Conseil Stratégique de l'Innovation et Conseillère du ministre des PME et de l'Industrie. Maryvonne a été Présidente et Vice-Présidente de France Biotech.		
Durée du mandat		
Première nomination : 31/05/2016		Renouvellement du mandat : AG 2025
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics		Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics
- Administratrice - Membre du Comité des Nominations et des Rémunérations		- Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administratrice de Pherecydes Pharma - Présidente du Comité départemental de l'association Valentin Haüy

ANNE-LAURE AUTRET-CORNET 41 ANS	5 RUE HENRI DE TOULOUSE LAUTREC 44400 REZE	40 377 ACTIONS
ADMINISTRATRICE REPRÉSENTANT LES SALARIÉS ACTIONNAIRES		
Expérience professionnelle / Expertises		
Anne-Laure Autret-Cornet est diplômée de l'ESSCA School of Management, avec une spécialisation Audit-Finance, et a reçu en 2020 la certification du programme « Corporate Finance » de HEC Paris. Elle bénéficie d'une expérience de l'audit et de la finance acquise au sein du cabinet d'audit et de conseil Deloitte pendant près de 7 ans avant de rejoindre la Société Effimune en octobre 2013 en tant que Responsable Administratif et Financier. Depuis mai 2016, Anne-Laure est Directrice Administrative et Financière d'OSE Immunotherapeutics.		
Durée du mandat		
Première nomination : 22/06/2023		Renouvellement du mandat : AGO 2026
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics		Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics
- Administratrice représentant les salariés actionnaires - Directrice finances & administration, Directrice des ressources humaines		- Néant

MARC DECHAMPS 65 ANS	68, AVENUE LOUIS DAVID 1410 WATERLOO (BELGIQUE)	0 ACTION
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
Marc Dechamps est un biologiste qui possède une vaste expérience dans l'industrie pharmaceutique remontant à plus de 35 ans. Il a notamment travaillé pour des sociétés pharmaceutiques telles que GSK et ViiVHealthcare, développant son expertise dans le développement de marchés pour de nouveaux produits, pour les maladies infectieuses, les troubles immunologiques, l'oncologie, les troubles du SNC et les vaccins. En 2016, Marc a fondé et est le directeur général de XMF consulting, une société de conseils stratégiques pour les entreprises biotechnologiques et biopharmaceutiques. Précédemment directeur général de Delphi Genetics (CDMO) et directeur général par intérim d'etherna Immunotherapies (société de biotechnologie à ARNm). Il est actuellement directeur général de Bioxodes, une société de biotechnologie en phase clinique 2a (prévention de la thrombose et de la neuro-inflammation chez les patients victimes d'un AVC hémorragique), président du conseil d'administration d'InvestSud Tech (groupe InvestSud) et membre du conseil d'administration de HealthTech for Care (HT4C). Marc est co-directeur académique du master avancé en biotechnologies et technologies médicales à la Solvay Brussels School of Economics & Management.		
Durée du mandat		
Première nomination : 24/06/2024		Renouvellement du mandat : AGO 2027
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administrateur	- Directeur général de Bioxodes SA - Président de Investsud Tech & Investsud Innovation - Administrateur académique de Solvay Brussels School EM - Administrateur de HealthTech for care - Administrateur de BioGenCell Europe - Membre du Comité stratégique de CER Groupe	

BRIGITTE DRENO 72 ANS, FRANÇAISE	10, RUE VOLTAIRE 44000 NANTES	0 ACTION
ADMINISTRATRICE		
Expérience professionnelle / Expertises		
Le Professeur Brigitte Dréno est Chef du service de Dermatologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, un service qui développe une importante expertise de recherche et des traitements innovants en cancérologie cutanée. Brigitte Dréno y dirige par ailleurs une Unité de Biothérapie et une Unité de Thérapie Génique et Cellulaire et dans ce cadre, suit de près toutes les innovations en immuno-oncologie. Elle est Vice-doyenne de la Faculté de médecine. Elle soutient l'implantation originale de la R&D d'OSE Immunotherapeutics sur le campus de Nantes, en étroite collaboration avec le monde académique.		
Durée du mandat		
Première nomination : 14/06/2017		Renouvellement du mandat : AGO 2026
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administratrice	Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology, Almirall	

MARTINE GEORGE 76 ANS	24, MURRAY PLACE NJ 08540 PRINCETON (ÉTATS-UNIS)	0 ACTION
ADMINISTRATRICE		
Expérience professionnelle / Expertises		
Martine George possède une riche expertise internationale pharmaceutique et académique, principalement aux États-Unis. Elle est une dirigeante reconnue de grandes équipes de développement pour des organisations pharmaceutiques mondiales Fortune 500 et de petites sociétés de biotechnologie. Elle a été directrice principale et consultante exécutive principale chez Life Sciences in Global Development Associates, Inc., Skillman, NJ, et a contribué de manière clé aux stratégies menant à de multiples approbations réglementaires ou licences/acquisitions de médicaments et à des fusions et acquisitions importantes. Elle a été vice-présidente des affaires médicales mondiales, oncologie, chez Pfizer Inc., New York, NY, dirigeant au niveau mondial la stratégie médicale, les affaires médicales mondiales et les activités de remboursement des médicaments oncologiques. Auparavant senior vice-présidente et principal du développement de médicaments et directeur médical chez GPC Biotech Inc., Princeton ; Senior Vice-présidente et principal, responsable de l'oncologie chez Johnson & Johnson, Raritan, NJ ; Vice-présidente des affaires médicales chez Rhône-Poulenc Rorer (Sanofi-Aventis), Collegeville, Pennsylvanie. Elle a débuté sa carrière chez Sandoz Pharmaceuticals Corporation (Novartis), East Hanover, NJ, et auparavant chez American Cyanamide Pearl River, NY. Elle possède une solide expertise en recherche clinique, en affaires médicales et en affaires réglementaires, spécialisée en oncologie et dans d'autres domaines thérapeutiques. Ses larges expériences en matière de conseils d'administration ont également été acquises dans de grandes et petites entreprises ; en public et en privé (c'est-à-dire Phaxiam/ Erytech/ GammaMabs/ Cytomics, Inc/ Organisations à but non lucratif Breast Cancer Research Foundation, New York, NY/Ressource Center for Women & Their Families, Hillsborough, NJ).		
Durée du mandat		
Première nomination : 24/06/2024		Renouvellement du mandat : AGO 2027
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administratrice - Présidente du Comité des nominations et des rémunérations	- Administratrice indépendante de Pagascy	

MARKUS GOEBEL 72 ANS	WANI 12A 8840 TRACHSLAU (SUISSE)	0 ACTION
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
Markus Goebel est un cadre supérieur chevronné avec plus de 30 ans d'expérience dans les Sciences de la Vie. Il bénéficie d'une compréhension approfondie et d'une vaste expérience pratique dans l'ensemble de la chaîne de valeurs au travers divers postes au sein de la Pharma et de la Biotech/Medtech, y compris en tant qu'administrateur. Directeur général de Novartis Venture Fund (2004-2019) aux États-Unis et en Europe avec un historique de performances dans le premier quartile. Fondateur et directeur général de M&G Advisors GmbH (conseil en biotech et technologies médicales axé sur la collecte de fonds et les transactions). MBA axé en particulier sur l'innovation dans l'industrie pharmaceutique pour caractériser les médicaments à succès dits « blockbuster ». Médecin certifié en oncologie/hématologie (avec des certifications supplémentaires) avec plus de 10 ans d'expérience universitaire et académique.		
Durée du mandat		
Première nomination : 24/06/2024		Renouvellement du mandat : AGO 2027
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administrateur	- Administrateur de Hemotune AG - Expert chez Innosuisse - Fondateur, Directeur général et Administrateur de M&G Advisors GmbH	

ERIC LEIRE 68 ANS, FRANÇAIS ET AMÉRICAIN	10 DREVE DES LIBELLULES 1170 WATERMAEL BOITSFORT (BELGIQUE)	0 ACTION
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
Éric Leire bénéficie d'une expérience professionnelle internationale, à la fois aux États-Unis et en Europe, en biotechnologie et dans l'industrie pharmaceutique. Il est actuellement Président et Directeur général de Genflow Biosciences Ltd (listée sur LSE:GENF / Thérapie génique, Domaine de la sénescence). Antérieurement, il a été Président et Directeur général de deux sociétés aux États-Unis : Enochian Biosciences (listée au Nasdaq ENOB / Thérapie génique et cellulaire, Domaine du HIV et du cancer) et DanDrit Biotech (listée sur OTCQB). Précédemment, il avait occupé la fonction de Directeur marketing, dans l'industrie pharmaceutique aux États-Unis et en Europe (Pfizer, Schering Plough, Boots Pharma). Son expérience directe dans des fonds de capital-risque dans le domaine de la santé au sein de Medwell Capital (Canada) et de Biofund Venture (Danemark) lui a permis également de développer des sociétés de biotechnologie financées par les fonds. Éric Leire est médecin (Université de Grenoble), titulaire d'un DESS en droit de la santé (Université de Sceaux). Il a passé 3 ans dans la recherche au Harvard AIDS Institute. Il possède également un MBA de HEC (ISA) et de Kellogg Graduate School of Management (Chicago). Il est citoyen américain et français.		
Durée du mandat		
Première nomination : 22/06/2023		Renouvellement du mandat : AGO 2026
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administrateur - Président du Comité d'audit	- Président Directeur général de Genflow Biosciences Ltd - Administrateur de InhaTarget Therapeutics - Administrateur de Immunethep - Administrateur de Phaxiam - Administrateur de BSIM Therapeutics	

CÉCILE NGUYEN CLUZEL 53 ANS	12, RUE OSWALDO 75016 PARIS	0 ACTION
ADMINISTRATRICE		
Expérience professionnelle / Expertises		
Cécile Nguyen Cluzel a une large expérience de l'ingénierie financière et du capital investissement en santé. Après près de 30 ans d'investissement dans des fonds d'investissement 'small cap' français, (Initiative & Finance, MBO +), Cécile a rejoint en janvier 2024 le fonds paneuropéen Apposite Capital basé à Londres comme senior advisor en santé pour la France et l'Europe. Au cours de sa carrière, elle a acquis une expertise spécifique en 'growth' et rachat d'entreprises de type 'buyout' (investissements entre 10 et 40 M€) dans des domaines variés en santé (hors biotech) comme le diagnostic (spin off de Cerba en 1998), les services de soins de santé (orthoprothésistes, médecine nucléaire), les CROs, la 'digital health'. Cécile a régulièrement occupé des mandats dans les comités stratégiques de ses participations. À date, elle est administratrice indépendante d'une société dans le domaine de la formation digitale. Cécile est titulaire d'un Master 2 'Ingénierie financière' Dauphine et de la certification 'Leading the digital transformation in healthcare' dispensée par Harvard medical school.		
Durée du mandat		
Première nomination : 24/06/2024		Renouvellement du mandat : AGO 2027
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administratrice - Membre du Comité d'audit	- Conseillère senior chez Apposite Capital Ltd - Administrateur de Antromax SAS - Membre du Comité stratégique de NA3D SAS	

NICOLAS POIRIER 42 ANS, FRANÇAIS	4, IMPASSE DE LA ROCHERE 44119 GRANDCHAMPS DES FONTAINES	459 478 ACTIONS
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
Nicolas Poirier est Directeur général depuis octobre 2022 et Directeur scientifique d’OSE Immunotherapeutics depuis 2016. Il avait rejoint la société en 2009 en tant que Chef de projet puis Directeur des Programmes scientifiques. Docteur en Sciences en Immunologie, Nicolas Poirier bénéficie d’une solide expertise dans le développement d’immunothérapies. Il a mis au point des stratégies thérapeutiques innovantes sur des cibles et des voies nouvelles en immunologie pour répondre à des pathologies sévères à fort besoin médical, contribuant ainsi fortement aux progrès de la société. Avec son équipe de R&D, il poursuit l’identification de cibles d’intérêt majeur pour les transformer en immunothérapies à fort potentiel. Nicolas Poirier est l’auteur de plusieurs publications internationales de premier plan et de brevets dans le domaine de l’immunothérapie. Nicolas Poirier est Docteur en Sciences en Immunologie.		
Durée du mandat		
Première nomination : 26/06/2019		Renouvellement du mandat : AGO 2026
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administrateur - Directeur général - Directeur scientifique	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MabSillico	

- Evolution de la composition du Conseil d’administration

Cécile Nguyen, Marc Dechamps, Markus Goebel et Martine George ont été nommés comme nouveaux administrateurs par l’Assemblée générale ordinaire du 19 juin 2024. L’ensemble de leurs mandats ont une durée de trois ans, soit jusqu’à l’issue de l’Assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l’exercice clos au 31 décembre 2026.

Eric Leire a été nommé nouvel administrateur, considéré comme indépendant. Nicolas Poirier, Directeur général de la Société, a été nommé administrateur par l’Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2023. Anne-Laure Autret Cornet, Directrice financière de la Société, a été nommée administrateur représentant les salariés actionnaires. L’ensemble de ces mandats a une durée de trois ans, soit jusqu’à l’issue de l’Assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l’exercice clos le 31 décembre 2025.

Le mandat d'administrateur de Brigitte Dréno, considérée comme indépendante a été renouvelé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2023 pour une durée de 3 ans expirant à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

Les mandats d'administrateur de Maryvonne Hiance et de Didier Hoch ont été renouvelés par l'Assemblée générale ordinaire du 23 juin 2022 pour une durée de trois ans expirant à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024. Mme Hiance n'a pas souhaité solliciter le renouvellement de son mandat lors de l'Assemblée générale ordinaire prévue pour se tenir le 25 juin 2025.

- Indépendance

Ces dispositions sont prévues aux articles 1 et 11 du Règlement intérieur du Conseil d'administration.

Au 31 décembre 2024, la Société disposait de sept administrateurs indépendants : Brigitte Dréno, Didier Hoch, Eric Leire, Cécile Nguyen, Marc Dechamps, Markus Goebel et Martine George.

Un administrateur indépendant répond aux critères du code AFEP-MEDEF de décembre 2008 repris par le Code de gouvernement d'entreprise Middledenext révisé en septembre 2021 suivants :

- Ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe ;
- Ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, ...) ;
- Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- Ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

La qualification d'administrateur indépendant est débattue par le Conseil d'administration et revue chaque année par ce dernier avant la publication du rapport annuel. Sous réserve de justifier sa position, le conseil peut considérer qu'un de ses membres est indépendant alors qu'il ne remplit pas tous ces critères ; à l'inverse, il peut également considérer qu'un de ses membres remplissant tous ces critères n'est pas indépendant.

En cas de cessation des fonctions du représentant permanent d'un administrateur personne morale qualifié d'indépendant, cet administrateur sera considéré comme démissionnaire d'office.

Chacun des administrateurs indépendants répond aux critères susvisés.

- Représentation des femmes et des hommes :

A ce jour, la Société dispose de 50% de femmes et 50% d'hommes (l'administrateur représentant les salariés actionnaires n'étant pas comptabilisé pour ce calcul), conformément à la réglementation applicable depuis le 1^{er} janvier 2017 aux sociétés cotées.

1.1.3. Fonctionnement du Conseil d'Administration

Ces dispositions sont prévues aux articles 2 et 3 du Règlement intérieur du Conseil d'Administration.

- Missions du Conseil d'Administration

Conformément à l'article 22 des Statuts de la Société, le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société ; il valide la stratégie et veille à sa mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées générales et dans la limite de l'objet social, il peut se saisir de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle, par ses délibérations, les affaires qui la concernent.

Dans ce cadre, le Conseil d'Administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre, les opérations significatives de la Société, et notamment :

En matière de contrôle :

- Arrêté des comptes sociaux et consolidés annuels et semestriels et élaboration du rapport de gestion du Groupe et du rapport financier semestriel ;
- Vérification de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes consolidés et sociaux de la Société ;
- Examen des moyens mis en œuvre par la Société, les commissaires aux comptes et l'audit interne pour s'assurer de la régularité et de la sincérité des comptes sociaux et consolidés ;
- Examen de la situation financière, de la situation de trésorerie et des engagements de la Société, arrêté des documents de gestion prévisionnelle et des rapports correspondants ;
- Examen et approbation du budget ;
- Suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques et arrêté du rapport correspondant ;

- Autorisation des conventions réglementées, et notamment, des engagements pris au bénéfice du Président, du Directeur général ou des Directeurs généraux délégués, correspondant à des éléments de rémunérations, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions ou postérieurement à celles-ci ;
- Autorisation préalable des décisions de la Direction générale visées au Chapitre II du présent règlement ci-dessous ;

En matière de nominations et de rémunérations :

- Nomination et révocation de Commissaires aux comptes ;
- Détermination des modalités d'exercice de la direction générale de la Société ;
- Nomination et révocation du Directeur Général et fixation de sa rémunération ;
- Nomination et révocation des Directeurs généraux délégués sur proposition du Directeur Général, fixation de leur rémunération, le cas échéant ;
- Choix et révocation du Président du Conseil d'Administration ;
- Cooptation d'administrateurs en cas de démission ou de décès ;
- Répartition de la rémunération de l'activité des administrateurs ;
- Convocation aux assemblées générales, fixation de l'ordre du jour, préparation des rapports correspondants.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers sût que l'acte en cause dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne peut suffire à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration procède à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la Direction générale tous les documents qu'il estime utiles. Le Conseil d'Administration peut donner à tout mandataire de son choix toute délégation de pouvoirs dans la limite des pouvoirs qu'il tient de la loi et des présents statuts.

Il peut décider de la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil ou son Président lui soumet. Le Conseil d'Administration n'a pas la qualité pour décider ou autoriser l'émission d'obligations, les présents statuts réservant ce pouvoir à l'assemblée générale.

- Informations des administrateurs

A toute époque de l'année, le Conseil d'Administration opère les vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns. A cette fin, chaque administrateur doit recevoir toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Dans ce cadre, le Directeur Général communiquera à chaque administrateur tous les documents et renseignements qu'il estimerait utiles à l'exercice de sa mission de contrôle.

Le Directeur Général, le Président du Conseil d'Administration, de même que le Président de chacun des Comités, fourniront aux administrateurs, avant chaque réunion du Conseil d'Administration, les informations et les documents nécessaires au plein exercice de leur mission. En particulier, le Président de chaque Comité devra fournir aux administrateurs, les rapports, avis ou consultations, établis dans le cadre de sa mission.

Tout administrateur qui estime ne pas être en mesure de délibérer en toute connaissance de cause a le devoir d'en faire part au Conseil et d'exiger l'information indispensable. En dehors des séances du Conseil d'Administration, les administrateurs reçoivent du Directeur Général les informations utiles à tout moment de la vie de la Société et du Groupe, si l'importance ou l'urgence de l'information l'exigent.

Ils sont destinataires des communiqués de presse diffusés par la Société et reçoivent également une revue des articles de presse et des recommandations d'analyse financière relatives à la Société.

- Convocations, réunions et délibérations

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois chaque trimestre, sur convocation de son Président ou sur demande du Directeur Général ou d'un tiers au moins des administrateurs s'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois. Les réunions se tiennent soit au siège social, soit en tout autre endroit précisé par l'auteur de la convocation.

Les convocations sont faites par tout moyen écrit notamment par courrier, voie électronique, ou télécopie, dans un délai de 3 jours ouvrés sauf en cas d'urgence.

Le Conseil d'Administration a la faculté d'inviter des personnes extérieures à assister aux réunions du Conseil.

- Représentation

Tout administrateur peut donner mandat à un autre administrateur pour le représenter et voter en ses lieux et place lors d'une séance déterminée du Conseil.

Le Conseil est seul juge de la validité du mandat qui peut être donné par tout moyen écrit, notamment par simple lettre, par télécopie y compris par procuration électronique.

Chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul autre administrateur.

Les dispositions des deux alinéas précédents sont applicables au représentant permanent d'un administrateur personne morale.

- Quorum et majorité

Les délibérations du Conseil d'Administration ne sont valables que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Conformément aux statuts, les décisions sont prises à la majorité des administrateurs présents ou représentés. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Il est tenu au siège social un registre de présence qui est signé par tous les administrateurs participant à chaque séance du Conseil. Cependant, les noms des administrateurs participant à distance au Conseil sont simplement reportés sur le registre de présence.

- Visioconférence et autres moyens de télécommunication

Le Conseil d'Administration a la faculté de permettre à ses membres de participer aux délibérations (débat et votes) par visioconférence (laquelle implique une association de l'image et du son) ou par des moyens de télécommunication tels que la téléconférence permettant leur identification par la transmission de voix de chacun des participants et garantissant leur participation effective dans les conditions de la réglementation en vigueur.

La visioconférence et la téléconférence, ou les autres moyens de télécommunication, devront satisfaire des caractéristiques techniques garantissant une participation effective à la réunion du Conseil d'Administration dont les délibérations sont retransmises à savoir la transmission de la voix et de l'image, ou au moins la voix de tous les participants de façon simultanée et continue.

Si ces conditions sont satisfaites, les administrateurs qui participent à la réunion par visioconférence ou téléconférence ou autres moyens de télécommunication sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Un administrateur participant à la réunion par visioconférence, de téléconférence ou autres moyens de télécommunication peut représenter un autre administrateur sous réserve que le Président dispose, au jour de la réunion, d'une procuration de l'administrateur ainsi représenté.

Le recours aux moyens de visioconférence, de téléconférence ou autres moyens de télécommunication est interdit lorsque le Conseil d'Administration sera appelé à délibérer sur l'arrêté et le contrôle des comptes annuels et des comptes consolidés/combinés, l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que sur la nomination ou la révocation du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et des Directeurs généraux délégués.

Le registre de présence aux séances du Conseil d'Administration doit mentionner, le cas échéant, la participation par visioconférence ou par des moyens de télécommunication des administrateurs concernés.

Le procès-verbal de la séance du Conseil d'Administration doit indiquer le nom des administrateurs participant à la réunion par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

Il doit également faire état de la survenance éventuelle d'un incident technique relatif à une visioconférence, téléconférence ou par des moyens de télécommunication lorsque cet incident a perturbé le déroulement de la séance, y compris l'interruption et le rétablissement de la participation à distance.

En cas de dysfonctionnement du système de visioconférence, téléconférence ou des moyens de télécommunication constaté par le Président de séance, le Conseil d'Administration peut valablement délibérer et/ou se poursuivre avec les seuls membres présents physiquement, ou pour lesquels la transmission de la voix et/ ou l'image demeure simultanée et continue, dès lors que les conditions de quorum sont satisfaites.

Un administrateur participant à distance au Conseil, qui ne pourrait pas être réputé présent en raison d'un dysfonctionnement, peut alors donner, dans les conditions des articles 1316 à 1316-4 du Code civil (écrit, courriel, télécopie, etc.), un mandat de représentation à un administrateur présent physiquement, sous réserve de porter ce mandat à la connaissance du Président. Il peut également communiquer un mandat de représentation par anticipation stipulant qu'il ne deviendra effectif qu'en cas de dysfonctionnement ne lui permettant plus d'être réputé présent.

- Participation de tiers et des censeurs aux séances du Conseil d'Administration

Invitations

En fonction des questions inscrites à l'ordre du jour, le Président du Conseil d'Administration peut décider, notamment sur proposition d'un membre du Conseil d'Administration, de convier toute personne qu'il jugerait utile, collaborateur ou non de la Société, à présenter un dossier ou à éclairer les discussions préparatoires aux délibérations.

Commissaires aux comptes

Les Commissaires aux comptes sont convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration au cours desquelles sont examinés ou arrêtés les comptes annuels ou intermédiaires, consolidés/combinés ou non.

Les Commissaires aux comptes sont convoqués en même temps que les membres du Conseil d'Administration, mais leur convocation leur est adressée par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

Censeurs

Les censeurs sont convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration.

Ils prennent part aux délibérations avec voix consultative.

Ils ont notamment pour mission de veiller à la stricte application des statuts. Ils assurent notamment un rôle d'information, de conseil et de surveillance auprès du Conseil d'Administration.

- Obligation de confidentialité

En cas d'invitation à une séance du Conseil d'Administration ou aux travaux préparatoires d'une telle séance d'un tiers non membre du Conseil d'Administration, le Président du Conseil d'Administration lui rappelle ses obligations de confidentialité relatives aux informations recueillies lors de la réunion du Conseil d'Administration ou préalablement à celle-ci.

- Règlement intérieur du Conseil d'Administration :

Le Règlement Intérieur en vigueur est le Règlement tel qu'il a été adopté par décision du Conseil d'Administration du 27 mars 2015, modifié les 14 juin 2017 et 30 mars 2022. La version complète du Règlement intérieur du Conseil d'Administration est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- Présentation des principales dispositions

Le Règlement Intérieur de la Société contient l'ensemble des dispositions liées aux modalités de répartition de la gouvernance d'entreprise entre les différents organes de la Société. Ainsi, y sont détaillés l'ensemble des pouvoirs du Conseil d'Administration et de l'ensemble des comités du conseil ainsi que ceux du Président du Conseil d'Administration et du Directeur Général. Le Règlement contient également les règles relatives à la déontologie détaillant l'ensemble des principes que se doivent de respecter les administrateurs de la Société, notamment en matière de délit d'initié ou d'opérations de marché.

- Evaluation du Conseil d'Administration :

A l'initiative du Président, les membres du Conseil d'Administration ont été invités, lors de la séance du 26 mars 2025, à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil, du comité d'audit et du comité des nominations et des rémunérations, ainsi que sur la préparation de ses travaux pour l'exercice 2024.

Cette auto-évaluation par les membres du Conseil d'Administration de la performance du Conseil a été réalisée sur la base des critères précis tels que les modalités de fonctionnement et la contribution effective de ses membres.

Les résultats de cette évaluation ont été discutés de manière globale et ouverte par les administrateurs, qui œuvrent de manière constante à améliorer la communication interne.

1.1.4. Travaux du Conseil d'Administration en 2024

- Nombre de réunions

En 2024, le fonctionnement du Conseil était régi par les dispositions des statuts. Aux réunions obligatoires du Conseil (arrêté des comptes annuels et semestriels) s'ajoutent les séances dont la tenue est justifiée par la marche des affaires.

Au cours de l'année 2024, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni 8 fois :

- 22 janvier 2024 (objectifs 2023, gouvernance)

- 27 mars 2024 (orientations stratégiques de la Société, gouvernance, comptes 2023)
- 16 avril 2024 (gouvernance, attribution gratuite d'actions, organisation de l'assemblée générale mixte)
- 17 juin 2024 (émission d'actions sur exercice de BSPCE)
- 19 juin 2024 (gouvernance, émission d'actions sur exercice de BSPCE, attribution gratuite d'actions)
- 23 juillet 2024 (présentation des résultats cliniques)
- 26 septembre 2024 (point sur le développement de la stratégie, comptes consolidés du premier semestre 2024, cautions, avals, garanties)
- 4 décembre 2024 (point sur le développement de la stratégie, détermination de l'atteinte des objectifs variables 2024 de la direction et fixation des objectifs 2025, attribution gratuite d'actions).

Le taux de présence moyen des membres au Conseil a été de 100 %.

- Principaux sujets traités

Le Conseil a pris, au cours de l'exercice 2024 un certain nombre de décisions relatives notamment à l'examen des états financiers, l'arrêté des comptes annuels. Il s'est prononcé sur l'émission d'instruments financiers (actions gratuites, BSA, BSPCE) et a suivi l'avancée des projets de Recherche & Développement dans les vaccins à base de cellules T (Tedopi®), en immuno-oncologie (BI 765063 (OSE-172), technologie BiCKI®, CLEC-1, OSE-279), et en auto-immunité pegrizepurment (VEL-101/FR104), lusvertikimab (OSE-127) et inflammation (ABBV-230), en propre ou en partenariat. Il a également effectué des revues stratégiques des actifs de la Société afin d'aligner le portefeuille de la Société avec les besoins nécessaires (en termes financiers, de ressources humaines et organisationnelles, etc).

1.1.5. Limitations apportées aux pouvoirs du Directeur Général par le Conseil d'Administration

Ces dispositions sont prévues au Chapitre II du Règlement intérieur du Conseil d'Administration.

La fonction de Directeur Général est assumée depuis le 7 octobre 2022 par Monsieur Nicolas Poirier qui est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société dans la limite toutefois des dispositions de l'article 10 du Règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Ainsi, le Directeur Général ne peut adopter certaines décisions ni conclure certains actes, engagements ou contrats s'ils n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable du Conseil d'Administration.

A titre de mesure interne non opposable aux tiers, le Directeur Général ne peut en dehors des limites fixées par le budget annuel arrêté et approuvé par le Conseil d'Administration prendre les décisions suivantes sans l'accord préalable dudit Conseil :

- Prendre les décisions relatives à l'acquisition ou cession sous toute forme, à titre onéreux comme à titre gratuit, location, crédit-bail, d'actif immobilier ou d'actif immobilisé incorporel ;
- Tout projet de création de filiales ou d'acquisition de Sociétés (ou de fonds de commerce) y compris tout projet de prise de participation dans toute entité, tout projet de cession, liquidation ou dissolution de filiales, démarrage d'activité nouvelles, ou prise en location-gérance de tout ou partie d'un fonds de commerce ;
- Contracter un emprunt supérieur à un montant de 400 000 € hors budget annuel à l'exception des découverts en banque selon l'autorisation de découvert autorisé par les banques ou des dépôts consentis par des associés ;
- Conclure des contrats ou des investissements relatifs à l'activité de la Société correspondant à un produit où une charge supérieure à 400 000€ hors budget annuel par exercice ;
- Constituer des sûretés, consentir des cautionnements, avals et garanties supérieurs à 500.000 € ;
- Octroyer des emprunts ;
- Conclure des conventions avec les actionnaires ;
- Toute décision relative à l'initiation d'un contentieux, la conduite de la procédure et toute décision sur un éventuel règlement transactionnel du litige ;
- Prononcer la dissolution anticipée d'une filiale dont la Société détient la totalité ou plus de la majorité des titres de capital et des droits de vote.
- Tout projet d'octroi de licences, de cession ou d'acquisition de licences, d'un quelconque droit de propriété intellectuel dont la Société est titulaire tels que par exemple, des brevets, du savoir-faire ou des marques non identifiés dans le budget annuel, à l'exception de ce qui concerne le cours normal des affaires eu égard à l'activité de la Société ;

De même, à titre de mesure interne non opposable aux tiers, le Directeur Général ne peut sans l'accord préalable de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires :

- Liquidier, dissoudre ou clôturer la Société, incluant toute cessation portant sur tout ou partie de l'activité de la Société ou tout événement considérer comme une liquidation (incluant ses modalités et conditions) ;
- Opérer tout changement substantiel dans la nature ou le caractère de l'activité de la Société ;
- Acquérir des actions ou des actifs significatifs d'une autre société ou de toute autre entité économique ou conclure toute transaction en dehors du champ ordinaire des affaires ;
- Toute décision relative à un projet de fusion, scission ou apport concernant la Société ;
- Toute décision relative à un projet d'émission de titres, d'augmentation ou de diminution de capital et toute décision relative à un projet de réorganisation du capital (rachat d'actions, réduction du nombre d'actions...), hors le cas des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions ou de parts de créateur d'entreprise ;
- Toute décision relative à un projet de distribution de dividendes, d'acomptes sur dividendes ou de réserves de quelque nature que ce soit ;
- Toute décision relative à un projet d'émission ou d'attribution de tout bon de souscription de parts de créateurs d'entreprise, bon de souscription d'actions ou tout autre titre ; fixation des modalités d'exercice ou de souscription de ces titres.

A toutes fins utiles, il est précisé que ces limitations sont applicables à la fonction de Directeur général, sans considération de la personne exerçant cette fonction.

1.1.6. Cumul du contrat de travail avec le mandat social des dirigeants

Dominique Costantini, Présidente du Conseil d'Administration, bénéficiait d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de Directrice du Développement. Sa rémunération annuelle brute est de 302.500 euros, avec une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Son mandat d'administrateur et président du Conseil a pris fin le 19 juin 2024 et elle a fait valoir ses droits à la retraite au 1^{er} octobre 2024.

Madame Dominique Costantini ne percevait aucune rémunération au titre de sa fonction de Président du Conseil d'Administration.

Nicolas Poirier, Directeur Général depuis le 7 octobre 2022, a signé un contrat de travail à durée indéterminée en date du 31 mai 2016 en qualité de Directeur Scientifique, avec une rémunération de 300.000 euros annuel bruts, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022) puis de 400.00 euros bruts (à partir du 4 décembre 2024).

Lors de sa nomination en tant que Directeur général, le Conseil d'administration a confirmé le maintien de ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Nicolas Poirier exerce en matière de Recherche, et notamment avec la supervision de l'ensemble de la recherche immunologique et celle de la propriété industrielle de la société. Il est placé sous l'autorité du Conseil d'Administration de qui il prend ses instructions et à qui il rend compte. Les caractéristiques de son contrat de travail sont liées à la direction scientifique.

Monsieur Nicolas Poirier ne perçoit aucune rémunération au titre de sa fonction de Directeur Général.

Madame Anne-Laure Autret-Cornet bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice administratif et financier et DRH, qui est le fondement de sa nomination en tant qu'administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 22 juin 2023. Sa rémunération est de 165.000 euros annuels bruts, avec une part variable pouvant atteindre 3 mois de salaire.

Suite aux difficultés financières rencontrées par la Société en 2023, Dominique Costantini et Nicolas Poirier ont décidé volontairement de diminuer leur rémunération respective, avec une clause de retour à meilleure fortune. Compte tenu de la signature de l'accord AbbVie en mai 2024, les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-avril 2024 » et le retour à un paiement mensuel habituel à partir de début mai 2024.

1.1.7. Délégations de compétences et de pouvoirs accordées au Conseil d'Administration dans le domaine des augmentations de capital

Voir Section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

1.1.8. Comités du Conseil d'administration

1.1.8.1. Comité d'audit

- Composition :

Le Comité d'audit est composé d'Eric Leire (Président du Comité) et Cécile Ngyuen-Cluzel, nommés lors du Conseil d'administration du 19 juin 2024 pour une durée de deux ans.

Eric Leire et Cécile Ngyuen-Cluzel sont tous deux des membres indépendants.

- Fonctionnement :

- Missions

Le Comité d'audit est chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société et a notamment pour missions :

Contrôle interne :

- S'assurer de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- Vérifier le bon fonctionnement avec le concours de la direction financière ;
- Examiner le programme des travaux des audits internes et externes ;
- S'assurer du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;

Comptes sociaux et information financière :

En ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société :

- Examiner les documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels ;
- Assurer le suivi du processus d'arrêté des comptes sociaux et consolidés/combinaison et du processus d'élaboration de l'information financière ;
- Examiner les mesures de contrôle interne ;
- Examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan ;
- Valider la pertinence des choix et des méthodes comptables ;
- Contrôler la pertinence des informations financières publiées par la Société.

Gestion des risques

- Examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- Examiner l'état des contentieux importants ;
- Examiner les risques et engagements hors bilan ;
- Examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- Examiner les éventuelles conventions réglementées.

Commissaires aux comptes

- Piloter la sélection des Commissaires aux comptes, leur rémunération et s'assurer de leur indépendance ;
- Veiller à la bonne exécution de leur mission ;
- Assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, consolidés par les Commissaires aux comptes ;
- Fixer les règles de recours aux Commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution ;
- Donner un avis sur les propositions de nomination et d'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présentés à l'assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

○ Règlement intérieur

Le fonctionnement du Comité d'audit est régi par l'article 7 du Règlement Intérieur du Conseil d'administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

• Travaux en 2024 :

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois en 2024, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2023 (25 mars 2024) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2024 (24 septembre 2024).

1.1.8.2. Comité des rémunérations et des nominations

• Composition :

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de Maryvonne Hiance (Présidente du Comité) et Martine George, nommés lors du Conseil d'administration du 19 juin 2024 pour une durée de deux ans.

• Fonctionnement :

○ Missions

Le Comité des rémunérations et des nominations émet toute recommandation au Conseil d'Administration dans les domaines suivants :

- Conseil et assistance à propos de la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants mandataires sociaux, les attributions d'actions gratuites ou de performances, d'options de souscriptions ou d'achat d'actions ;

- La définition des modalités de fixation de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et en contrôler l'application ;
- La répartition des rémunérations de l'activité des administrateurs, le cas échéant, à allouer en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'Administration ;
- Toutes rémunérations exceptionnelles des administrateurs pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le Conseil ;
- Toutes modifications dans la composition du Conseil d'Administration ou de la Direction générale ;
- Prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil d'Administration ;
- Contrôle de la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- La veille au respect de l'éthique au sein de la Société et dans les rapports de celle-ci avec les tiers ;
- Débat à propos de la qualification d'Administrateur indépendant de chaque Administrateur lors de sa nomination et chaque année avant la publication du Document d'Enregistrement Universel et présentation du compte rendu de ses avis au Conseil d'Administration.

Par ailleurs, la Direction générale lui propose les différents projets de plans d'attribution d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'actions, de bons de créateurs d'entreprises ou d'actions gratuites.

○ Règlement intérieur

Le fonctionnement du comité des nominations et des rémunérations est régi par l'article 6 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

• Travaux en 2024 :

Le Comité des nominations et des rémunérations s'est réuni 3 fois en 2024 : le __ juin, le __ septembre et le __ décembre.

1.1.8.3. Comité de réflexion stratégique

• COMPOSITION

Le Comité de réflexion stratégique est composé de Didier Hoch (également nommé Président de ce comité), Markus Goebel et Marc Deschamps, tous élus pour une durée de deux ans à compter du 19 juin 2024.

- FONCTIONNEMENT

- MISSIONS

Le Comité de réflexion stratégique est chargé d'accompagner la Direction par des axes de réflexion concernant le développement stratégique et le développement de la Société et de ses affaires.

- RÉGLEMENT INTÉRIEUR

Le fonctionnement du comité des nominations et des rémunérations est régi par l'article 8 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- TRAVAUX EN 2024

Le Comité des nominations et des rémunérations s'est réuni trois fois en 2024.

1.1.9. Déclarations concernant le Conseil d'Administration

Au cours des cinq dernières années, aucun des membres du Conseil d'Administration de la Société :

- N'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- N'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- N'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- N'a fait l'objet d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

Il n'existe pas de lien familial entre les administrateurs.

1.1.10. Conflits d'intérêts

- Décrire les modalités de prévention et de gestion des conflits d'intérêts

Chaque administrateur s'efforce d'éviter tout conflit pouvant exister entre ses intérêts moraux et matériels et ceux de la Société. Il informe complètement et préalablement le Conseil d'Administration de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel entre lui (ou toute personne physique ou morale avec laquelle il est en relation d'affaires) et la Société ou l'une des sociétés dans lesquelles la Société détient une participation ou l'une des sociétés avec lesquelles la Société envisage de conclure un accord de quelque nature que ce soit dans lequel il pourrait être impliqué directement ou indirectement.

Dans le cas d'un conflit d'intérêts survenant après le début de son mandat, l'administrateur concerné doit en informer dès qu'il en a connaissance le Conseil d'Administration. Il devra s'abstenir de participer aux débats et à la prise de décision sur les questions concernées et, le cas échéant, démissionner.

Dans l'hypothèse où un membre du Conseil d'Administration aurait un doute quant à l'existence d'un conflit d'intérêts, même potentiel, il devra en informer immédiatement le Président du Conseil d'Administration qui devra décider, sous sa responsabilité, s'il y a lieu ou non d'en informer le Conseil d'Administration.

Dans l'hypothèse où le membre du Conseil d'Administration visé dans l'alinéa précédent serait le Président du Conseil d'Administration lui-même, celui-ci devrait en informer le Conseil d'Administration.

Une absence d'information équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêts n'existe.

Le membre concerné du Conseil d'Administration doit, lorsqu'il ne s'agit pas d'une convention courante conclue à des conditions normales, s'abstenir de participer au vote des délibérations du Conseil d'Administration relatives à la conclusion de l'accord en question ainsi qu'à la discussion précédant ce vote.

En outre, le Président du Conseil d'Administration, les membres du Conseil d'Administration, le Directeur Général et, le cas échéant, le(s) directeur(s) général(aux) délégué(s) ne seront pas tenus de transmettre au(x) membre(s) du Conseil d'Administration dont ils ont des motifs sérieux de penser qu'il(s) est(sont) en situation de conflit d'intérêts au sens du présent article, des informations ou documents afférents à l'accord ou à l'opération à l'origine du conflit d'intérêts, et informeront le Conseil d'Administration de cette absence de transmission.

- Lister les conflits d'intérêts potentiels et indiquer l'avis du Conseil d'Administration

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date du présent Document d'Enregistrement Universel, aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, et de la direction générale.

- Conventions entre les membres du Conseil d'Administration et les sociétés du groupe OSE Immunotherapeutics

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.6, Madame Costantini bénéficiait d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1er juillet 2014 en qualité de directrice du développement, de 302.500 euros annuels brut et une rémunération variable. Son mandat d'administrateur et président du Conseil a pris fin le 19 juin 2024 et elle a fait valoir ses droits à la retraite au 1^{er} octobre 2024.

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.6, Nicolas Poirier, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée en date du 31 mai 2016 en qualité de Directeur Scientifique avec une rémunération de 300.000 euros annuels brut, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022) puis de 400.00 euros bruts (à partir du 4 décembre 2024).

Suite aux difficultés financières rencontrées par la Société en 2023, Dominique Costantini et Nicolas Poirier ont décidé volontairement de diminuer leur rémunération respective, avec une clause de retour à meilleure fortune. Compte tenu de la signature de l'accord AbbVie en mai 2024, les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-avril 2024 » et le retour à un paiement mensuel habituel à partir de début mai 2024.

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.6, Madame Anne-Laure Autret-Cornet bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice administratif et financier et DRH, qui est le fondement de sa nomination en tant qu'administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 22 juin 2023. Sa rémunération est de 165.000 euros annuels bruts, avec une part variable pouvant atteindre 3 mois de salaire.

1.2. Application du Code de gouvernement d'entreprise des Sociétés cotées Middenext

Le Conseil d'Administration, par une délibération en date du 27 mars 2015, a souhaité se doter d'un règlement intérieur afin de préciser, compléter et mettre en œuvre les règles d'organisation et de fonctionnement qui lui sont applicables de par la loi (ainsi qu'à ses comités), les règlements et les statuts de la Société, et les règles déontologiques applicables à l'ensemble des administrateurs et les principes de gouvernement d'entreprise auxquels il adhère (Code de gouvernance MiddleNext révisé en septembre 2021).

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise et aux recommandations complémentaires en matière de communication sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de Sociétés cotées formulées par Middenext. Le Code Middenext auquel la Société se réfère peut être consulté sur l'adresse http://www.middenext.com/IMG/pdf/c17_-_cahier_14_middenext_code_de_gouvernance_2021-2.pdf

Le Code de référence contient des points de vigilance issus du référentiel pour une gouvernance raisonnable des entreprises françaises, qui rappellent les questions que le Conseil d'Administration doit se poser pour favoriser le bon fonctionnement de la gouvernance. Le Conseil d'Administration de la Société a pris connaissance de ces points de vigilance lors de sa séance du 26 mars 2025.

Le Code de référence contient des recommandations qui concernent plus particulièrement les mandataires dirigeants et le Conseil d'Administration. La Société est en conformité avec l'ensemble des recommandations du Code de référence.

1.3. Rémunération et avantages de toute nature versés ou attribués pour le dernier exercice clos aux dirigeants

Conformément à l'article L. 22-10-34 I et II du Code de commerce, l'Assemblée Générale ordinaire annuelle statuant sur les comptes clos au 31 décembre 2024 statuera sur :

- (a) les informations relatives aux rémunérations des mandataires sociaux mentionnées au I de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce (vote ex post général) ; et sur
- (b) les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur par des résolutions distinctes pour les dirigeants mandataires sociaux.

L'Assemblée Générale doit approuver explicitement le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels (vote ex post spécifique). Il est précisé, concernant les dirigeants mandataires dirigeants (à savoir le Président du Conseil d'administration et le Directeur général), que le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels est conditionné à l'approbation par l'Assemblée Générale des éléments de rémunération du dirigeant concerné. Dans ce cadre, les rémunérations de Dominique Costantini (en qualité de Président du Conseil d'administration jusqu'au 19 juin 2024), Didier Hoch (en qualité de Président du Conseil d'administration à partir du 19 juin 2024) et Nicolas Poirier (en qualité de Directeur général) au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2024 feront l'objet de résolutions qui seront soumises à un vote ex post spécifique à la prochaine Assemblée Générale.

Le versement de la rémunération allouée aux administrateurs sera suspendu en cas de non-approbation par l'Assemblée Générale des informations relatives aux rémunérations des mandataires sociaux mentionnées au I de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce jusqu'à l'approbation à une prochaine Assemblée Générale d'une politique de rémunération révisée soumise par le Conseil d'administration.

1.3.1. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Les travaux du Comité des nominations et des rémunérations sont structurés autour de séances de réflexion réparties dans l'année, et de travaux préparatoires intermédiaires menés par le Président du Comité. Les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des dirigeants mandataires sociaux d'OSE Immunotherapeutics pour l'exercice 2024 ont ainsi été examinés par le Comité des nominations et des rémunérations avant d'être proposés au Conseil d'Administration et arrêtés par lui.

Le Conseil présentera à l'assemblée générale ordinaire annuelle, pour approbation, les éléments composant la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice clos à chacun des dirigeants mandataires sociaux. Cette présentation est suivie d'un vote impératif des actionnaires. Lorsque l'assemblée générale ordinaire émet un avis négatif, le Conseil, sur avis du Comité des nominations et des rémunérations, statue sur les modifications à apporter à la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice clos ou à la politique de rémunération future. Il publie immédiatement sur le site internet de la Société un communiqué mentionnant les suites qu'il entend donner au vote de l'assemblée générale ordinaire et en fait rapport lors de l'assemblée suivante.

Le Comité des nominations et des rémunérations propose au Conseil d'Administration les rémunérations des dirigeants mandataires sociaux exécutifs en veillant à la cohérence des règles de détermination de ces rémunérations avec les perspectives à moyen terme et les résultats de la Société.

Le Comité s'appuie notamment, pour établir la structure de cette rémunération, sur les pratiques du marché pour des Sociétés comparables. Ces études sont réalisées à partir d'un panel d'entreprises françaises présentant des caractéristiques communes, sélectionnées selon les critères suivants : capitalisation boursière, activité industrielle, chiffre d'affaires, effectif total.

Il veille à ce qu'aucun des éléments composant la rémunération ne soit disproportionné et analyse la rémunération dans sa globalité en prenant en compte l'ensemble de ses composants.

Au cours de l'exercice 2024, les seuls mandataires sociaux dirigeants étaient Dominique Costantini (jusqu'au 19 juin 2024), Didier Hoch (à partir du 19 juin 2024) et Nicolas Poirier. Didier Hoch a été rémunéré sur une base de 100.000 euros annuel au titre de son mandat de Président du Conseil d'administration. Dominique Costantini et Nicolas Poirier n'ont perçu aucune rémunération au cours de l'année 2024 au titre de leurs mandats sociaux. Tous ont perçus leur rémunération d'activité des administrateurs versée à tous les administrateurs présents selon leur période d'exercice.

- Eléments de la rémunération versée en 2024 ou attribuée au titre de ce même exercice au Président du Conseil d'administration soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale des actionnaires (vote « ex post » spécifique)

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-34 II du Code de commerce, la prochaine Assemblée Générale ordinaire sera appelée à voter sur un projet de résolution relatif aux éléments de rémunération attribués en 2024 au Président du Conseil d'administration, à savoir Madame Dominique Costantini jusqu'au 19 juin 2024 et Monsieur Didier Hoch à partir du 19 juin 2024 :

Madame Costantini bénéficiait d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1er juillet 2014 en qualité de Directrice du Développement. La rémunération au titre de ce contrat de travail était calculée sur une base de 302.500 euros annuelle brute. Cette rémunération a été validée par le Conseil d'administration du 22 juin 2023, par application des critères de rémunération posés par l'article 2 du Règlement intérieur du Conseil d'administration (exhaustivité, équilibre entre les éléments de la rémunération, cohérence, lisibilité des règles, mesure, transparence), et sur la base du Benchmark des rémunérations des dirigeants de biotech équivalentes.

Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Madame Costantini a fait valoir ses droits à la retraite au 1^{er} octobre 2024.

Le Conseil d'administration réuni le 22 janvier 2024 avait fixé les objectifs suivants au titre de l'exercice 2024 à Dominique Costantini au titre de son contrat de Directrice du développement et de la Stratégie : réussir la poursuite du développement clinique ; anticiper l'avenir avec de nouveaux projets de Recherche à amener vers la Clinique, et obtenir un financement complémentaire. Ces objectifs ont été atteints sur l'exercice 2024 mais Madame Costantini a fait valoir ses droits à la retraite au 1^{er} octobre 2024. Elle n'a donc pas touché sa rémunération variable.

Monsieur Didier Hoch est administrateur de la Société depuis le 31 mai 2016 et bénéficie à ce titre d'une rémunération d'activité d'administrateur. Suite à sa nomination en tant que Président du Conseil d'administration le 19 juin 2024, le Conseil d'administration lui a attribué une rémunération de 100.000 euros par an.

Le Conseil d'administration du 19 juin 2024 a accordé 10.000 BSPCE à chaque administrateur, donc également à Monsieur Hoch (à l'exclusion de Nicolas Poirier).

- Eléments de la rémunération versée en 2024 ou attribuée au titre de ce même exercice au Directeur Général soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale des actionnaires (vote « ex post » spécifique)

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-34 II du Code de commerce, la prochaine Assemblée Générale ordinaire sera appelée à voter sur un projet de résolution relatif aux éléments de rémunération attribués en 2024 au Directeur Général, Monsieur Nicolas Poirier :

Nicolas Poirier n'étant rémunéré qu'au titre de son contrat de travail, les éléments composant sa rémunération ainsi que les avantages en nature lui étant attribués sont présentés ici à titre purement indicatifs :

Nicolas Poirier, nommé administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 26 juin 2019, est employé en tant que Directeur scientifique en vertu d'un contrat de travail en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est de 300.000 euros annuels bruts, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022) puis de 400.00 euros bruts (à partir du 4 décembre 2024). Son mandat de salarié préexistant, il a été considéré que le contrat de travail de Nicolas Poirier constituait une convention courante conclue à des conditions normales.

Le Conseil d'administration réuni le 22 janvier 2024 avait fixé les objectifs suivants au titre de l'exercice 2024 à Nicolas Poirier au titre de son contrat de Directeur Scientifique : réussir la poursuite du développement clinique ; anticiper l'avenir avec de nouveaux projets de Recherche à amener vers la Clinique, et obtenir un financement complémentaire. Ces objectifs ont été atteints sur l'exercice 2024. La rémunération variable a été arrêtée par le Conseil d'administration du 12 décembre 2024 à 100% et le paiement correspondant de 150.000 euros a été payé pour 75.000 € en numéraire, et pour 75.000 € en 8.349 actions.

Nicolas Poirier a été élu Directeur général le 7 octobre 2022. Il ne perçoit pas de rémunération à ce titre.

Suite aux difficultés financières rencontrées par la Société en 2023, Dominique Costantini et Nicolas Poirier ont décidé volontairement de diminuer leur rémunération respective, avec une clause de retour à meilleure fortune. Compte tenu de la signature de l'accord AbbVie en mai 2024, les comptes de 2024 ont donc pris en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-avril 2024 » et le retour à un paiement mensuel habituel à partir de début mai 2024.

- Eléments de la rémunération versée en 2024 ou attribuée au titre de ce même exercice aux autres mandataires sociaux (à titre indicatif)

Anne-Laure Autret-Cornet, nommée administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 22 juin 2023, est employée en tant que Directrice Financier et Administratif, DRH en vertu d'un contrat de travail en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est de 165.000 euros annuels bruts, avec une part variable pouvant atteindre 3 mois de salaire.

1.3.2. Informations sur les rémunérations octroyées au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2024 aux mandataires sociaux et soumises à l'approbation de l'assemblée générale en application de l'article L.22-10-34 i du code de commerce (vote « ex post » général)

La présente section présente, pour chaque mandataire social de la Société, l'ensemble des informations mentionnées à l'article L. 22-10-9 I du Code de commerce relatives à leur rémunération au titre de l'exercice 2024.

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-34 I du Code de commerce, les actionnaires de la Société seront invités à statuer sur ces informations dans le cadre d'une résolution soumise à la prochaine Assemblée Générale.

- Informations sur les rémunérations octroyées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2024

La rémunération totale et les avantages de toute nature dus aux Présidents du Conseil d'administration successifs et au Directeur général au cours de l'exercice écoulé sont présentés dans les tableaux n°1 et n°2 de la nomenclature AMF figurant en section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel 2024 qui distinguent les éléments fixes, variables et exceptionnels de ces rémunérations.

La proportion relative de la rémunération fixe et variable dans la rémunération totale due aux dirigeants mandataires sociaux au cours de l'exercice 2024 est approximativement la suivante :

- (a) Pour Mme Dominique Costantini, Président du Conseil d'administration (jusqu'au 19 juin 2024), la rémunération fixe représente 80 % et la rémunération variable et 20 % de la rémunération totale,

Le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels sera conditionné et suspendu jusqu'à l'approbation par l'Assemblée Générale des éléments de rémunération du dirigeant concerné. Dès lors, la Société ne prévoit pas de possibilité de demander la restitution d'une rémunération variable.

La dernière Assemblée Générale en date du 19 juin 2024 a, conformément à la loi en vigueur, approuvé les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

La Société n'a pas fait d'écart par rapport à la procédure de mise en œuvre de la politique de rémunération ni pratiqué de dérogation à cette politique.

- Détail des rémunérations et avantages en nature de chaque dirigeant mandataire social

Néant

- Tableau de synthèse des rémunérations et avantages en nature des dirigeants mandataires sociaux

Néant

- Tableau de synthèse relatif aux contrats de travail, retraites spécifiques, indemnités de départ et clause de non-concurrence des dirigeants mandataires sociaux

La Société n'a pas provisionné de somme aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont pas bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

- Informations sur les rémunérations octroyées aux administrateurs au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2024

L'ensemble des rémunérations perçues par les administrateurs à raison de leur mandat au cours de l'exercice écoulé sont présentées dans le tableau n°3 à la section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel 2024.

Si le Conseil d'administration devait, à la suite d'une modification de sa composition actuelle, ne plus être composé conformément au premier alinéa de l'article L. 225-18-1 du Code de commerce, le versement de la rémunération des administrateurs au titre de leur participation aux travaux du Conseil serait suspendu. Le versement serait rétabli lorsque la composition du Conseil d'administration redeviendrait régulière, incluant l'arriéré depuis la suspension.

- Ratios d'équité entre le niveau de la rémunération des dirigeants et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société et évolution annuelle de la rémunération, de la performance de la société et des ratios d'équité

Cette présentation a été réalisée conformément aux termes de l'article L.22-10-9 du Code de commerce.

Elle mentionne le niveau de rémunération du Président du Conseil d'administration et du Directeur Général mis au regard, d'une part, de la rémunération moyenne des salariés (hors mandataires sociaux) et, d'autre part, de la médiane de la rémunération des salariés (hors mandataires sociaux) de la Société, ainsi que l'évolution de ces deux ratios au cours des exercices précédents.

Les ratios ci-dessous ont été calculés sur la base des rémunérations annualisées fixes et variables versées au cours des exercices mentionnés ainsi que les actions gratuites et BSPCE attribués au cours des mêmes périodes et valorisés à leur juste valeur. Le périmètre de cette information repose sur les effectifs de la Société OSE Immunotherapeutics.

	2020	2021	2022	2023	2024
Président du Conseil d'Administration *					
ratio avec rémunération moyenne des salariés	596 %	655 %	468 %	282 %	807 %
ratio avec rémunération médiane des salariés	861 %	866 %	640 %	402 %	1 085 %
Directeur Général **					
ratio avec rémunération moyenne des salariés	2 441 %	799 %	1 238 %	432 %	1 551 %
ratio avec rémunération médiane des salariés	3 525 %	1 057 %	1 694 %	615 %	2 086 %

* Les ratios ont été calculés sur la base des rémunérations cumules versées aux Présidents du Conseil d'administration successifs au titre de leur contrat de travail (pour Dominique Costantini) et mandat social (pour Didier Hoch). Les attributions de BSPCE ont également été prises en compte dans le calcul de ces ratios.

** Les ratios ont été calculés sur la base des rémunérations cumulées versées au directeur général au titre de son contrat de travail respectif, n'étant pas rémunéré au titre de son mandat. Les attributions d'actions gratuites ont également été prises en compte dans le calcul de ces ratios.

Compte tenu de son activité, la Société estime qu'aucun élément financier n'est pertinent pour qualifier sa performance sur les cinq dernières années.

1.4. Politique de rémunération des mandataires sociaux pour l'exercice 2024 (principes et critères de détermination, répartition et d'attribution des éléments de rémunération des dirigeants mandataires sociaux pour les besoins du vote ex ante).

Conformément à l'article L. 22-10-8 du Code de commerce, ce rapport expose la politique de rémunération des mandataires sociaux qui fait l'objet d'un projet de résolution soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale devant statuer sur les comptes pour l'exercice 2024.

Si l'Assemblée Générale n'approuve pas la ou les résolutions ayant cet objet, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent.

À la date du présent rapport, OSE Immunotherapeutics compte deux dirigeants mandataires sociaux : Didier Hoch, Président du Conseil d'administration et Nicolas Poirier, Directeur général depuis le 7 octobre 2022, et 10 administrateurs parmi lesquels Didier Hoch et Nicolas Poirier.

Didier Hoch est rémunéré par la Société au titre de sa rémunération d'administrateur et d'une rémunération complémentaire en tant que Président du Conseil d'administration (100.000 euros annuel).

Nicolas Poirier est rémunéré par la Société au titre de son contrat de travail et non de son mandat social.

Les administrateurs de la Société sont rémunérés au titre d'une rémunération d'activité correspondant à un montant fixe par participation au Conseil d'administration attribuée par le Conseil d'administration.

1.4.1. Politique de rémunération relative à l'ensemble des mandataires sociaux

- Principes généraux

En application des dispositions de l'article L.22-10-8 du Code de commerce, la présente section expose les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des dirigeants mandataires sociaux : du Président du Conseil d'administration et du Directeur général d'OSE Immunotherapeutics pour l'exercice 2025.

Sur la base d'un rapport émis par le Conseil d'administration, il sera proposé à l'Assemblée Générale Mixte prévue pour se tenir le 25 juin 2025 de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice suivant. Cette politique serait applicable à Didier Hoch qui a sollicité le renouvellement de son mandat d'administrateur et serait également renouvelé comme Président lors du Conseil d'administration suivant la prochaine Assemblée générale.

Si l'Assemblée Générale Mixte du 25 juin 2025 n'approuve pas la résolution adoptant la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent ou en l'absence de rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent, conformément aux pratiques existantes au sein de la Société.

Conformément à l'article L. 22-10-8 du Code de commerce, le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels sera conditionné à l'approbation de l'Assemblée des éléments de rémunération des personnes concernées dans les conditions prévues à l'article L. 225-100 du Code de commerce.

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise et aux recommandations complémentaires en matière de communication sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés cotées formulées par le code Middledenext.

Conformément à l'article 2 du Règlement intérieur du Conseil d'administration, afin de déterminer le niveau de rémunération de ses dirigeants ainsi que l'information communiquée à ce propos, le Conseil d'administration se fondera sur les sept principes suivants :

- Exhaustivité : la détermination des rémunérations des mandataires dirigeants doit être exhaustive : partie fixe, partie variable (bonus), stock-options, actions gratuites, rémunérations de l'activité des administrateurs, conditions de retraite et avantages particuliers doivent être retenus dans l'appréciation globale de la rémunération.
- Équilibre entre les éléments de la rémunération : chaque élément de la rémunération doit être motivé et correspondre à l'intérêt général de l'entreprise.
- Benchmark : cette rémunération doit être appréciée, dans la mesure du possible, dans le contexte d'un métier et du marché de référence et proportionnée à la situation de la Société, tout en prêtant attention à son effet inflationniste.
- Cohérence : la rémunération du dirigeant mandataire social doit être déterminée en cohérence avec celle des autres dirigeants et des salariés de l'entreprise.
- Lisibilité des règles : les règles doivent être simples et transparentes ; les critères de performance utilisés pour établir la partie variable de la rémunération ou, le cas échéant, pour l'attribution d'options ou d'actions gratuites, doivent correspondre aux objectifs de l'entreprise, être exigeants, explicables et, autant que possible, pérennes.
- Mesure : la détermination de la rémunération et des attributions d'options ou d'actions gratuites doit réaliser un juste équilibre et tenir compte à la fois de l'intérêt général de l'entreprise, des pratiques du marché et des performances des dirigeants.
- Transparence : l'information annuelle des actionnaires sur les rémunérations perçues par les dirigeants est effectuée conformément à la réglementation applicable.
- Politique de répartition des rémunérations de l'activité des administrateurs

L'ensemble des rémunérations perçues par les administrateurs à raison de leur mandat au cours de l'exercice écoulé sont présentées dans le Tableau n°3 figurant en section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel 2024.

Si le Conseil d'administration devait, à la suite d'une modification de sa composition actuelle, ne plus être composé conformément au premier alinéa de l'article L. 225-18-1 du Code de commerce, le versement de la rémunération des administrateurs au titre de leur participation aux travaux du Conseil serait suspendu. Le versement serait rétabli lorsque la composition du Conseil d'administration redeviendrait régulière, incluant l'arriéré depuis la suspension.

Le Conseil d'Administration peut recevoir, à titre de rémunération, une somme fixe annuelle déterminée par l'assemblée générale, dont le montant est porté aux charges d'exploitation.

La répartition des rémunérations de l'activité entre les administrateurs est décidée par le Conseil d'administration, sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations. Cette répartition peut tenir compte notamment de l'expérience spécifique d'un administrateur, de sa participation effective aux réunions du Conseil d'administration ou de sa participation effective dans un Comité.

Les administrateurs peuvent en outre recevoir, en application de l'article L. 225-46 du Code de commerce, une rémunération exceptionnelle pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le Conseil.

La rémunération de l'activité des administrateurs reste fixée à une enveloppe de 300.000 euros par an.

1.4.2. Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

La rémunération globale des dirigeants mandataires sociaux se compose de ce qui suit :

- une part de rémunération fixe au titre de leur contrat de travail ;
- des éléments de rémunération variable, au titre de leur contrat de travail.

Ces composantes sont définies de manière précise par le Conseil d'administration mais ne sont pas intégralement rendues publiques pour des raisons de confidentialité.

1.4.2.1 Description des principes et critères de rémunération du Président du Conseil d'administration

a) Absence de rémunération fixe et variable

Selon les statuts de la Société, la rémunération du Président du Conseil d'administration d'OSE Immunotherapeutics est fixée par le Conseil pour la durée de son mandat de 3 ans. Toutefois, le Président du Conseil d'administration ne dispose d'aucune rémunération fixe au titre de son mandat social, ni d'une rémunération variable.

Au titre de l'exercice 2025, Monsieur Didier Hoch percevra sa rémunération d'administrateur ainsi qu'une rémunération complémentaire de 100.000 euros par an s'il est renouvelé dans sa fonction de Président du Conseil d'administration.

b) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son mandat social (cf a) ci-dessus), le Président du Conseil d'administration ne dispose pas d'indemnité de départ ou de non-concurrence.

c) Attribution d'une rémunération de l'activité en tant qu'administrateur

Le Président du Conseil d'administration perçoit, comme les autres administrateurs, une rémunération de son activité. Il est rappelé qu'au titre de son mandat d'administrateur et président du Conseil, Didier Hoch a perçu 77.203 euros nets pour l'année 2024.

d) Absence d'autres avantages

Didier Hoch ne bénéficie d'aucun autre avantage.

1.4.2.2 Description des principes et critères de rémunération du Directeur général

Selon les statuts de la Société, la rémunération du Directeur général d'OSE Immunotherapeutics est fixée par le Conseil.

a) Absence de rémunération fixe et variable

Le Directeur général ne dispose d'aucune rémunération au titre de son mandat social.

Au titre de l'exercice 2024, Monsieur Poirier percevra son salaire de Directeur scientifique sur la base d'une rémunération de 300.000 euros annuelle brute.

Au titre de l'exercice 2025, ses objectifs ont été fixés comme suit : obtenir un financement additionnel et/ ou des accords industriels, poursuivre le développement du portefeuille de la Société, moteur R&D et reconnaissance scientifique, mettre en œuvre l'équipe de management. La rémunération variable, serait de 50% de la rémunération fixe sur objectif, payée pour moitié en numéraire à titre d'élément de rémunération variable de son contrat de travail, et pour moitié par l'attribution gratuite d'actions.

b) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son contrat de travail (cf. a) ci-dessus), le Directeur général ne dispose pas d'indemnité de départ ni d'indemnité de non-concurrence.

c) Attribution de titres donnant accès au capital

En 2024, Monsieur Poirier s'est vu attribuer 116.676 actions ordinaires, sur conversion des 1.852 actions de préférence qui lui avait été attribuées en décembre 2022 (atteinte des critères en global à hauteur de 63%), 11 107 actions gratuites (atteinte des critères en global à hauteur de 70%) au titre de sa rémunération variable 2023, 217 678 actions gratuites, 8.349 actions

gratuites au titre de sa rémunération variable 2024, et 219.970 actions gratuites. Au titre des années antérieures, il a bénéficié d'autres attributions telles que décrites dans le rapport financier annuel inclus au Document d'Enregistrement Universel.

En application de l'article L.225-197-1 II du Code de commerce, conformément aux usages de la Société en matière d'attribution d'actions gratuites aux dirigeants, Monsieur Poirier s'est engagé à conserver au nominatif 5 % des actions gratuites attribuées jusqu'à la cessation de son mandat social au sein de la Société.

d) Attribution d'une rémunération de l'activité en tant qu'administrateur

Le Directeur général perçoit, comme les autres administrateurs, une rémunération de son activité comme tout autre administrateur.

Il est rappelé qu'au titre de son mandat d'administrateur, Monsieur Poirier a perçu 19 466 euros nets au titre des rémunérations de l'activité des administrateurs pour l'année 2024.

e) Absence d'autres avantages

Monsieur Poirier ne bénéficie d'aucun autre avantage.

1.4.3. Politique de rémunération des administrateurs

L'Assemblée générale du 24 juin 2021 avait fixé le montant global de la rémunération d'activité des administrateurs à la somme de trois cent mille euros (300.000 €) net pour l'exercice 2023 et pour les exercices ultérieurs, et ce jusqu'à nouvelle décision de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires. Aucune assemblée ultérieure n'a depuis modifié cette enveloppe qui reste donc applicable.

Cette rémunération est accordée à tous les administrateurs (en ce compris le Président du Conseil d'administration et le Directeur général) comme suit :

- 2.500 € par réunion pour la participation physique (il est prévu une réunion par trimestre) ;
- 1.500 € par réunion pour la participation par visioconférence ou autres moyens de télécommunication selon les règles fixées dans le règlement intérieur ;
- Les frais d'hôtel et de transport engagés par chaque participant au Conseil d'administration pour les réunions ayant lieu en dehors d'Europe seront pris en charge à hauteur de 3.000 euros par réunion, tandis que ceux engagés pour des réunions en Europe seront pris en charge à hauteur de 500 euros par réunion.

Depuis mars 2020, la participation des administrateurs ayant assisté par audio ou visioconférence aux réunions du Conseil est rémunérée de manière identique à ceux ayant participé physiquement, et cette règle s'applique également à toutes les réunions du Conseil et de ses comités.

Les membres du Conseil d'administration ont perçu de la Société un total de 133 275 euros nets de rémunération de l'activité au titre de l'exercice 2024.

Les différentes rémunérations octroyées aux mandataires sociaux sont détaillées au sein de la section 13.1 « Rémunération brute globale des membres du Conseil d'administration et de la Direction générale », sous forme de tableaux synthétiques.

1.4.4 Retraites et autres avantages

1.4.4.1 Eléments de rémunération, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions de mandataire social

La Société n'a pas provisionné de somme aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

1.4.4.2 Autres avantages

Au 31 décembre 2024, la Société a comptabilisé des provisions pour indemnités de fin de carrière ainsi que des provisions pour primes au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas (ou n'ont pas bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

1.5 Informations relatives aux mandataires sociaux

Conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du code de commerce

Voir Section 17.1.2 du Document d'Enregistrement Universel.

1.6 Administration et liste des mandats et fonctions exercées par chaque mandataire social

Voir Sections 12 (Organes d'administration, de direction et surveillance et direction générale) et 13 (Rémunération et avantages) du Document d'Enregistrement Universel.

2 Eléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique

En application de l'article L. 22-10-11 du Code de commerce, les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique sont les suivants :

La structure du capital de la Société	Cf Note aux états financiers Numéro 4 : Capital, Section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel
Les restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce	Cf (iv) Déclaration de franchissement de seuil de participation (article 16 des statuts)

Les participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce.	Néant
Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci.	Néant
mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier	Néant
Les accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote.	Néant
Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la Société.	Cf Rapport sur le gouvernement d'entreprise et les dispositions légales et statutaires
pouvoirs du Conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions.	Cf Annexe C - Rapport sur le gouvernement d'entreprise, section 1.1.2 (Fonctionnement du Conseil d'administration) et 1.1.4 (Limitations apportées aux pouvoirs du Directeur général par le Conseil d'administration)
accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société, sauf si cette divulgation, hormis les cas d'obligation légale de divulgation, porte gravement atteinte à ses intérêts.	Cf Note n°4 aux états financiers consolidés : Capital (Section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel)
accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique.	Néant

Le Conseil d'administration

Annexe D – Charte RSE

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie engagée dans le développement d'immunothérapies *first-in-class* visant à contrôler le système immunitaire dans les domaines de l'immuno-oncologie et de l'immuno-inflammation.

Notre objectif est de développer des options thérapeutiques innovantes pour les patients souffrant de maladies très invalidantes et dont le besoin médical est fort, et permettre aux médecins de disposer de nouveaux traitements efficaces et préservant la qualité de vie de leurs patients.

La Société bénéficie de l'expertise d'une équipe de pointe, engagée dans la recherche, l'optimisation, le développement pharmaceutique et l'enregistrement de médicaments innovants d'immunothérapie. Et parce que l'immunologie est une histoire de collaborations, notre stratégie est fondée sur des partenariats pharmaceutiques, cliniques et académiques mondiaux pour faire la différence dans les domaines de l'immuno-oncologie et des maladies auto-immunes au bénéfice des patients. Par ailleurs, les partenariats représentent un élément fort du business modèle de la Société en générant des revenus non dilutifs qui permettent de financer les programmes de recherche et développement sur des nouvelles cibles et entités thérapeutiques.

La Société poursuit l'ambition de devenir une société de biotech en forte croissance, alliant un portefeuille d'actifs cliniques *first-in-class* en immuno-oncologie et immuno-inflammation à un moteur de plateformes d'innovations uniques et très prometteuses, avec l'engagement de renforcer notre contribution sociétale et environnementale.

Pour cela OSE Immunotherapeutics s'engage dans l'optimisation et la structuration de sa démarche RSE déjà en place.

La société a décidé de faire une évaluation des actions déjà menées et des attentes selon la norme ISO26000 « Responsabilité Sociétale » publiée en novembre 2010, promulguée par l'Organisation Internationale de Normalisation : l'ISO. Elle contient un ensemble de lignes directrices permettant de déployer une démarche RSE complète et ambitieuse. OSE prévoit une évaluation par le label Ecovadis comme confirmation du déploiement de sa démarche.

Les 5 grands principes de la démarche RSE chez OSE

1. La Gouvernance

Plusieurs instances de gouvernance, assorties de textes et de procédures, sont en place au sein d'OSE Immunotherapeutics pour administrer la Société, en assurer la bonne marche et l'évaluation incluant les missions prioritaires et les grandes orientations en matière de RSE. L'intégration des principes de la RSE dans les processus de décisions et de mise en œuvre est au cœur de l'organisation d'OSE.

1.1. Le Conseil d'administration

OSE Immunotherapeutics est administrée par un Conseil d'Administration dont les administrateurs viennent d'horizons différents et disposent de compétences variées, reflétant ainsi ses objectifs. En 2024, il était composé de 10 membres dont 7 sont indépendants et l'âge moyen est de 63 ans. Comptant 5 femmes et 5 hommes, la Société se conforme à la loi n° 2011-103 du 27 janvier 2011, qui prévoit que le Conseil devra comporter au moins 40% de chaque sexe.

Les 10 membres du Conseil d'Administration associent une expertise internationale à la fois du développement de médicament, du marketing, de l'industrie et de la finance, avec une expérience de sociétés de biotechnologie cotées. Parmi ses missions de gouvernance, le Conseil d'administration peut procéder à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns, y compris dans le domaine de la gouvernance RSE.

1.2. Le Comité d'audit

Il est chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société et a notamment pour missions en matière de contrôle interne :

- De s'assurer de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- De vérifier le bon fonctionnement avec le concours de la direction financière ;
- D'examiner le programme des travaux des audits internes et externes.

1.3. Le Comité des rémunérations et des nominations

Ce Comité émet toute recommandation au Conseil d'Administration sur les sujets ad hoc et en particulier :

Conseil et assistance à propos de la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants mandataires sociaux, les attributions d'actions gratuites ou de performances, d'options de souscriptions ou d'achat d'actions ;

Contrôle de la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;

La veille au respect de l'éthique au sein de la Société et dans les rapports de celle-ci avec les tiers.

1.4. Comité exécutif

Le Comité Exécutif d'OSE Immunotherapeutics est composé de 7 membres, dont 5 femmes. L'âge moyen des membres est de 53 ans.

Les 5 membres du Comité Exécutif associent une expertise dans l'ensemble des domaines de l'entreprise, avec :

- Nicolas Poirier, Directeur général et Directeur scientifique
- Anne-Laure Autret-Cornet, Directrice Administratif et Financier, DRH, et référent CSE
- Silvia Comis, Chief Clinical and Medical Research Officer
- Jean-Jacques Mention, Chief Business Officer
- Sonya Montgomery, Chief Development Officer

- Aurore Morello, Directrice de la Recherche et des Programmes de R&D
- Fiona Olivier, Chief Corporate Affairs & Investor Relations Officer

1.5. Comité de pilotage RSE

Un Comité de pilotage RSE a été mis en place au sein d'OSE Immunotherapeutics. Ce Comité a pour objectif d'apporter des conseils et assistance et d'émettre un rapport comportant l'ensemble des points d'attention de la politique RSE de la société et leur contrôle.

2. Les droits de la personne

2.1. Le Règlement Intérieur

Le Conseil d'Administration, par une délibération en date du 27 mars 2015, a souhaité se doter d'un règlement intérieur afin de préciser, compléter et mettre en œuvre les règles d'organisation et de fonctionnement qui lui sont applicables de par la loi (ainsi qu'à ses comités), les règlements et les statuts de la Société, et les règles déontologiques applicables à l'ensemble des administrateurs et les principes de gouvernement d'entreprise auxquels il adhère, notamment en matière de délit d'initié ou d'opérations de marché. (Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, MiddleNext, décembre 2009).

Il fixe notamment, conformément aux dispositions législatives :

- Les mesures d'application de la réglementation en matière de santé et de sécurité dans l'entreprise
- La participation des salariés au rétablissement de conditions de travail protectrices de la santé et de la sécurité des salariés
- Les règles concernant la discipline et la nature et l'échelle des sanctions que peut prendre l'employeur
- Les dispositions concernant le respect des procédures disciplinaires et les droits de la défense des salariés
- Les dispositions concernant l'interdiction, la prévention et la répression du harcèlement moral et sexuel, les agissements sexistes.

3. Les relations et conditions de travail

La Société développe sa politique RH pour créer un environnement de travail positif, respectueux du bien-être de ses collaborateurs et favorable à leur épanouissement.

Un Guide a été établi pour accompagner l'ensemble des collaborateurs et décrire les éléments essentiels des conditions de travail au sein des deux sites de la Société ainsi que les éléments de prévention des risques en termes de Santé et Sécurité.

3.1. Qualité de vie au travail

OSE Immunotherapeutics a mis en place diverses actions pour promouvoir un cadre de travail qui préserve l'équilibre vie professionnelle et vie privée.

La société offre par exemple des jours rémunérés de congés enfant malade pour les parents, ainsi que des jours de congés rémunérés pour les stagiaires de plus de trois mois.

De plus, la gestion de la prise de congés est flexible. La société permet la prise de congés par anticipation et elle s'assure de la prise régulière de congés par ses collaborateurs pour respecter leur droit au repos.

La direction souhaite également promouvoir une ambiance positive et de cohésion pour ses collaborateurs, à travers des réunions et des événements tels que des rencontres de tous les salariés de Nantes et de Paris lors d'un team building annuel et un repas de Noël. Un budget dédié à l'animation de la vie interne a été attribué à chaque site pour favoriser des moments collectifs de convivialité.

Depuis septembre 2023, la société a mis en place des enquêtes auxquelles les collaborateurs peuvent répondre anonymement, avec pour objectif de mesurer et d'améliorer l'engagement et la qualité de vie au travail. Elles font l'objectif d'une analyse ensuite partagée à la direction puis à l'ensemble des collaborateurs, et de la définition et mise en œuvre d'actions.

Enfin, un soin particulier est donné à l'aménagement des bureaux et des espaces de vie commune, pour qu'il soit agréable d'y travailler.

3.2. Télétravail

Le contexte de la crise sanitaire lié à la Covid-19 a favorisé le développement du télétravail au sein de la Société, qui a mis en place les mesures nécessaires pour garantir la santé et la sécurité de ses collaborateurs. Par la suite, la pratique du télétravail est restée largement étendue aux collaborateurs dont les postes le permettent.

La société a choisi de se doter d'une charte sur le télétravail, sur laquelle les membres du CSE ont rendu un avis positif. Elle prévoit notamment un recours accru au télétravail pour les salariés en situation de handicap, atteints de maladies invalidantes, des salariées enceintes, ou encore des aidants familiaux.

OSE Immunotherapeutics souhaite préserver une synergie d'équipe, une proximité managériale et un sentiment d'appartenance, nécessaire à toute organisation collective. Ainsi, la recommandation est portée sur deux jours de télétravail par semaine, mais ce volume peut être ajusté par le collaborateur et son manager, tout en s'assurant de la bonne poursuite des relations internes.

Le télétravail, largement plébiscité par les équipes, offre une meilleure conciliation des temps de vie personnelle et professionnelle, donne aux collaborateurs une plus grande autonomie dans l'organisation de leur journée, réduit les contraintes liées aux déplacements, et améliore l'empreinte carbone de chacun.

Principe devenu essentiel avec le développement du télétravail, le droit à la déconnexion est garanti pour tous les salariés, et la société communique sur des recommandations de bonnes pratiques, telles que :

- Limiter l'envoi de mails après 18h
- Favoriser des temps de « déconnexion » dans sa journée pour se concentrer sur une tâche à effectuer
- Désactiver les notifications
- Privilégier un temps de pause déjeuner
- Activer les réponses automatiques dans Outlook en cas d'absence, avec un contact vers qui rediriger les demandes.

3.3. Dialogue social

Un Comité Social et Économique (CSE) est mis en place depuis décembre 2019, et compte 4 membres élus. Son rôle est de veiller à l'expression collective des salariés permettant la prise en compte de leurs intérêts dans les décisions relatives à la gestion et à l'évolution économique et financière de la Société, à l'organisation du travail, à la formation professionnelle. Il est le porte-parole des salariés auprès de la Direction et s'assure de la bonne application du Code du travail.

Le CSE a notamment négocié un Accord d'entreprise relatif à la durée et à l'aménagement du temps de travail au sein d'OSE Immunotherapeutics pour répondre à la décision de la Société, en accord avec le CSE, d'aménager le temps de travail des salariés. Le dispositif d'organisation et de décompte du temps de travail, tel qu'il découle de l'Accord, vise à répondre aux impératifs de la législation, aux nécessités d'organisation de l'entreprise dans le respect du bon fonctionnement et du développement de l'activité et au souhait des salariés de concilier au mieux vie professionnelle et vie personnelle.

3.4. Indicateurs sociaux

OSE Immunotherapeutics recrute en majeure partie des contrats à durée indéterminée, permettant d'inscrire les relations salariales dans la durée (91% de CDI en mars 2024). Chaque année, la société accueille également plusieurs alternants et des stagiaires de différents niveaux (des stages de découverte de collégiens jusqu'aux apprentis de Master 2), mais également des salariés CIFRE (thèse).

La proportion de femmes est largement représentée dans les équipes : 78% de femmes dans les équipes, 72% des managers sont des femmes, et 60% de femmes dans le comité de Direction.

Par ailleurs, la pyramide des âges est équilibrée, la Société recrutant aussi bien des jeunes talents sortis des études que des salariés très expérimentés (à titre d'exemple, les salariés de plus de 50 ans représentent environ 15% de l'effectif permanent au 31/12/2024).

3.5. Santé et sécurité des équipes

La santé et la sécurité des collaborateurs est au premier plan des préoccupations de la société.

Dans le cadre de son processus de production et de ses activités de recherche et développement, la Société utilise des produits biologiques et chimiques auxquels peuvent être confrontés les techniciens, ingénieurs et chercheurs. Une référente Hygiène-

Sécurité a donc été nommée sur le site de Nantes, et ces collaborateurs sont sensibilisés et formés aux risques présents dans les laboratoires et aux bonnes pratiques de fabrication, comportement et gestuelles dans cet environnement.

Plus largement, la Société met en œuvre toutes les actions nécessaires, dans le respect de la réglementation, afin d'identifier les risques professionnels, de limiter leur survenance ou leur impact, et de prévoir une solution à leur survenance. Un plan de prévention est ainsi piloté annuellement dans le cadre du Document Unique d'Evaluation des Risques Professionnels.

Deux membres du laboratoire ont été formés comme Sauveteur Secouriste du Travail (SST) et l'effectif parisien est composé de nombreux médecins.

Des actions en faveur de la santé, sécurité et de la qualité de vie au travail ont été mises en place avec des professionnels externes à la société.

Une formation aux Gestes de premiers secours a été réalisée en octobre 2022 sur le site Nantes pour l'ensemble des équipes. Un atelier "réveil musculaire" a été proposé aux collaborateurs de Nantes et de Paris en février 2024. Celui-ci était animé par un intervenant ostéopathe en vue de prévenir les troubles musculosquelettiques.

La venue d'une ergonome de la médecine du travail du site de Nantes a permis d'identifier des aménagements de postes et de postures qui a bénéficié à l'ensemble des collaborateurs du site, que ce soit dans les laboratoires, à la réception et stockage de colis, et sur des postes de travail assis et devant un écran.

Enfin, les salariés peuvent solliciter la direction à tout moment pour prendre un rendez-vous afin d'évoquer les points sensibles liés à la sécurité et aux conditions de travail. Des relais existent aussi auprès de leur manager, du service RH, des membres du CSE, et de la médecine du travail.

3.6. Développement des équipes et dynamique managériale

La direction d'OSE Immunotherapeutics est fière de la passion et de l'engagement qui animent ses équipes.

Elle promeut une dynamique managériale basée sur le développement individuel et collectif, la responsabilisation et la confiance. Ainsi, elle vise à encourager l'innovation et les interactions au sein et entre les équipes.

Elle veille également à leur formation, d'une part pour les publics jeunes, avec notamment l'intégration de Doctorants au travers des thèses CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche), et d'autre part avec des formations dédiés par spécialités, ou plus généraliste comme l'anglais ou le management.

Un entretien annuel est réalisé en fin d'année entre le collaborateur et son manager. Il a vocation à faire le point sur les réalisations de l'année écoulée, et à se projeter sur l'année à venir. Il permet également d'échanger sur le ressenti du collaborateur, sa qualité de vie au travail, sa trajectoire professionnelle et ses motivations.

Un entretien professionnel est également réalisé tous les deux ans, où le collaborateur et le manager peuvent alors faire le point sur son parcours, envisager les évolutions possibles de ses compétences et les moyens de formations à mettre en œuvre.

La société accompagne le développement de ses collaborateurs, et le valorise, notamment à travers la promotion interne. Elle veille également à leur formation, dans des domaines liés à leur métier ou plus généralistes comme le management ou

l'anglais. Début 2024, la société a souhaité formaliser et structurer son processus de formation afin d'aboutir à la mise en œuvre d'un plan de formation structuré sur l'année.

3.7. Actionnariat salarié

Depuis sa création, la société a à cœur de faire participer ses salariés aux succès qu'ils créent au travers l'attribution d'actions gratuites. C'est également un moyen d'attirer et de retenir les bons profils et les compétences requises, pour aider la société à atteindre ses objectifs

Ainsi, à fin 2024, près de 2.5 % du capital est représenté par les salariés actionnaires.

4. L'environnement

La société est répartie de manière équilibrée entre Nantes et Paris, les équipes de Recherche étant historiquement basées à Nantes et celles du Développement à Paris. Les équipes administratives sont réparties quant à elles sur les deux sites.

4.1. Consommation de ressources (électricité -mix- ; eau)

Les activités de recherche et développement ne comprennent ni production industrielle ni distribution. Par conséquent, les consommations de ressources sont relativement limitées.

Toutefois, la Société veille au respect des prérogatives initiées par le gouvernement, et demande à ses collaborateurs un comportement responsable vis-à-vis des contraintes écologiques.

Ainsi, par exemple, le niveau de chauffage est limité et il est demandé aux salariés de les baisser au minimum sur les temps d'absence (week-end, jour de télétravail, vacances), d'éteindre le matériel informatique le soir plutôt que le laisse en veille, de vider régulièrement leur boîte mail, etc. A Nantes, il y a également des détecteurs de passage pour allumer et éteindre les lumières.

4.2. Gestion des déchets

La Société n'utilise que peu de matières premières et son activité n'induit pas de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre. Sur les activités de bureau, la Société a réduit significativement son nombre d'impression papier depuis 3 ans et la moitié des imprimantes a été supprimée. La société a également réduit drastiquement l'achat de bouteille d'eau en plastique, a mis en place des fontaines à eau et fourni à l'ensemble des salariés des gourdes en verre.

Par ailleurs, tous les déchets résultant des expérimentations réalisées par les salariés sont traités conformément à la réglementation en vigueur. La Société privilégie l'utilisation de matériel réutilisable (erlen en verre, blouse en tissu), plutôt que jetable afin de limiter ses déchets. Par ailleurs, elle fait ses meilleurs efforts pour optimiser le packaging des produits

livrés, travailler avec des sociétés engagées dans la problématique environnementale. Enfin, l'ensemble des déchets sont recyclables et la Société travaille avec une Association pour le recyclage spécifique des cartons en filière courte sur Nantes.

Enfin, pour les salariés déjeunant sur site, les poubelles de tri sont disponibles dans les espaces de restauration. Des lombricomposteurs ont également été mis à disposition des salariés à Nantes, par le biais de l'université de Nantes.

4.3. Autres actions en faveur de l'environnement

Dès 2018, la problématique de l'environnement a conduit la société à acheter des vélos, mis à disposition des salariés pour effectuer des déplacements de courte distance sur le temps de travail. La société travaille également sur la mise en place d'une indemnité mobilité douce pour encourager les salariés à utiliser les moyens de déplacement écologique. La mise en place du télétravail diminue l'impact environnemental des trajets quotidiens domicile-bureau.

De la même manière, la politique interne de déplacement promeut l'utilisation du train lorsque cela est possible, a contrario de l'avion ou de la voiture.

Enfin, la Société ne possède pas de parc de voiture.

5. La loyauté des pratiques (éthique des affaires)

5.1. Éthique

OSE Immunotherapeutics s'inscrit dans le respect par chaque collaborateur des valeurs éthiques dans la conduite des activités professionnelles, dans les relations entre les collaborateurs et avec les interlocuteurs extérieurs, et dans le comportement individuel. Les valeurs éthiques sont intrinsèques à la Société et à chaque individu et elles sont reflétées dans tous les documents officiels et formels qui soutiennent et guident les activités.

5.2. Relation avec les Fournisseurs

La Société a développé en interne une procédure de gestion des Fournisseurs, qui s'applique à l'ensemble des collaborateurs d'OSE ou sous-traitants impliqués dans la gestion de ces derniers (sélection, qualification et suivi), pour l'ensemble des prestations où les Bonnes Pratiques doivent être respectées, que ce soit pour des prestations, des ventes de bien ou des équipements.

Les responsabilités et le process décrits visent à s'assurer que :

- OSE sous-traite dans les meilleures conditions possibles et à des conditions justes (*fair market*)
- La sélection du fournisseur, sa qualification et son suivi soit efficient, objectif et transparent. La décision de sélectionner un fournisseur doit prendre en compte tous les aspects de la relation, à savoir : la qualité des produits, le niveau de service, le niveau d'expérience, les prix, les références, la réactivité et le service client, la flexibilité, le potentiel des relations long terme,

De plus, le questionnaire fournisseur comprend une partie RSE dans laquelle OSE demande s'ils ont une politique/stratégie RSE et qu'ils documentent leur réponse.

Ce dernier élément rentrant dans l'analyse et la notation du dossier.

La société travaille principalement avec des sociétés basées en France et Europe. Elle travaille avec les Etats-Unis principalement pour des prestations de service (et limite l'impact carbone lié au transport), et de manière exceptionnelle, uniquement si le produit n'existe pas sur ces marchés prioritaires, peut être amenée à aller chercher des produits au-delà.

5.3. Relation avec les clients, la société civile et responsabilité des produits

La société ne commercialise pas de produits sur le marché. Toutefois, nous concédons des licences à des sociétés pharmaceutiques pour qu'elles développent ces derniers vers le marché.

Nous nous engageons à suivre scrupuleusement l'ensemble des réglementations liées au développement des candidat-médicament.

5.4. Cybersécurité

Les cybers attaques sont quotidiennes et le piratage peut avoir des conséquences importantes sur l'activité de la Société.

Pour contrer ce risque, la Société a d'ores et déjà mis en place des outils de sécurité (antivirus, anti-spams, firewall, scan de vulnérabilités, EDR...). Si ces outils visent à maîtriser et réduire le risque lié aux potentielles attaques, il n'est pas exclu que la société subisse des attaques, vols ou pertes de données, etc.

L'incapacité de la Société à protéger efficacement ses données, ou encore se doter d'outils informatiques sécurisés et performants, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

La Société a mis en place une Charte Informatique qui définit les bonnes pratiques à suivre. Une revue des risques informatiques est faite par la Responsable Informatique au Directeur général au moins une fois par an. De plus, la Responsable Informatique étant rattachée directement à la Direction Financière, le lien vers le Comex est facilité.

Concernant la formation, l'ensemble des collaborateurs de la société a été sensibilisé au risque de cybersécurité par la DGSI en 2021 et des informations régulières sont envoyées par le service informatique sur le sujet.

Enfin, concernant l'infrastructure, la Société travaille avec des lignes internet sécurisées. Le système d'information est hébergé et structuré de la manière suivante : Antispam, serveur de messagerie sécurisé et crypté, une zone de stockage des données sécurisée et cryptée. De plus celui-ci est audité, redondé et sauvegardé en temps réel puis sauvegardé toutes les nuits par un prestataire externe.

Nos postes de travaux sont sécurisés par des comptes utilisateurs nominatifs – protégés par mot de passe et authentification multi-facteur. De plus, ils sont équipés de disques durs cryptés et d'antivirus.

La Société travaille activement à la mise en place de test d'anti-intrusion informatique.

5.5. Protection des données personnelles

OSE Immunotherapeutics veille à la protection des données personnelles et au respect de la vie privée. Tous les collaborateurs sont impliqués dans le respect des règles relatives à la protection des données personnelles formalisées par une procédure. Un Délégué à la protection des données a été désigné pour mettre en place les mesures nécessaires et s'assurer de la conformité et du suivi des règles en la matière.

Annexe E – Tables de concordance

INFORMATIONS RELEVANT DES DISPOSITIONS DES ANNEXES 1 ET 2 DU RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2019/980 DE LA COMMISSION DU 14 MARS 2019 COMPLÉTANT LE RÈGLEMENT (UE) 2017/1129 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent Document d'Enregistrement Universel, les informations requises par les annexes 1 et 2 du règlement délégué (UE) 2019/980 du 14 mars 2019.

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2)		Document d'Enregistrement Universel
Numéro	Rubrique	Référence
1	Personnes responsables, informations provenant de tiers, rapports d'experts et approbation de l'autorité compétente	1
1.1	Personnes responsables des informations	1.1
1.2	Déclaration des personnes responsables	1.2
1.3	Personne intervenant en qualité d'expert	1.3
1.4	Attestation concernant les informations provenant de tiers	1.4
1.5	Déclaration concernant l'approbation du document d'enregistrement par l'autorité compétente	1.5
2	Contrôleurs légaux des comptes	2
2.1	Nom et adresse des contrôleurs légaux des comptes de la Société	2.1
2.2	Changements des contrôleurs légaux	2.2
3	Facteurs de risque	3
4	Informations concernant la Société	4
4.1	Raison sociale et nom commercial de la Société	4.1
4.2	Lieu d'enregistrement, numéro d'enregistrement et identifiant d'entité juridique de la Société	4.2
4.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	4.3
4.4	Siège social, forme juridique, législation, pays d'origine, adresse, numéro de téléphone et site web	4.4
5	Aperçu des activités	5
5.1	Principales activités	5.1
5.2	Principaux marchés	5.2

5.3	Événements importants dans le développement des activités de la Société	5.3
5.4	Stratégie et objectifs	5.4
5.5	Degré de dépendance de la Société à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	5.5
5.6	Position concurrentielle	5.6
5.7	Investissements	5.7
6	Structure organisationnelle	6
6.1	Description du Groupe et de la place occupée par la Société	6.1
6.2	Liste des filiales importantes de la Société	6.2
7	Examen de la situation financière et du résultat	7
7.1	Situation financière	7.1
7.2	Résultat d'exploitation	7.2
8	Trésorerie et capitaux	8
8.1	Capitaux de la Société (à court et à long terme)	8.1
8.2	Source et montant des flux de trésorerie	8.2
8.3	Besoins de financement et structure de financement	8.3
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux	8.4
8.5	Sources de financement nécessaires aux engagements visés au point 5.7.2	8.5
9	Environnement réglementaire	9
10	Informations sur les tendances	10
10.1	Tendances récentes et changement significatif de performance financière (ou déclaration négative)	10.1
10.2	Tendance, incertitude, contrainte, engagement ou événement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de l'Émetteur	10.2
11	Prévisions ou estimations du bénéfice	11
12	Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale	12
12.1	Informations concernant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance	12.1
12.2	Conflits d'intérêts	12.2
13	Rémunérations et avantages	13
13.1	Montant de la rémunération et avantage en nature	13.1

13.2	Montant totale des sommes provisionnées aux fins de pensions et retraites	13.2
14	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	14
14.1	Date d'expiration du mandat	14.1
14.2	Contrats de service	14.2
14.3	Comité d'audit et comité de rémunération	14.3
14.4	Déclaration sur le régime de gouvernance	14.4
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance	14.5
15	Salariés	15
15.1	Nombre de salariés	15.1
15.2	Participations et stock options	15.2
15.3	Participation des salariés dans le capital	15.3
16	Principaux actionnaires	16
16.1	Nom de toute personne détenant un pourcentage du capital social ou des droits de vote et devant être notifiée	16.1
16.2	Principaux actionnaires et droits de vote	16.2
16.3	Information relative au contrôle	16.3
16.4	Description des accords qui pourraient entraîner un changement de contrôle	16.4
17	Transactions avec des parties liées	17
18	Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de l'Emetteur	18
18.1	Informations financières historiques	18.1
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	18.2
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	18.3
18.4	Informations pro forma	18.4
18.5	Politiques en matière de dividendes	18.5
18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	18.6
18.7	Changement significatif de la situation financière de l'Emetteur	18.7
19	Informations supplémentaires	19
19.1	Capital social	19.1
19.2	Acte constitutif et statuts	19.2
20	Contrats Importants	20
21	Documents disponibles	21

TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent Document d'Enregistrement Universel, les informations qui constituent le rapport de gestion devant être publié conformément aux dispositions de l'article L.225-100 du Code de commerce.

Rapport de gestion	Paragraphe dans le présent document
Exposé de la situation de la Société durant l'exercice écoulé (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.2
Événements importants survenus entre la date de clôture de l'exercice et la date d'établissement du rapport de gestion (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.3
Évolution prévisible de la situation de la Société (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.3
Mention des succursales existantes (article L. 232-1 II)	6.2
Activités en matière de recherche et de développement (article L. 232-1 II)	5.1.
Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires	Annexe A
Indicateurs clés de performance de nature financière et le cas échéant non financière	7.2
Description des principaux risques et incertitudes	3
Indication sur l'utilisation des instruments financiers (article L. 225-100-1 1° à 3° et 6°)	18.1.6 (3., note 13)
Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière (article L.225-100-1 5°)	Annexe A, 8
Ajustements en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital (article L. 228-99)	N/A
Mention des obligations de conservation d'actions imposées aux dirigeants mandataires sociaux jusqu'à la cessation de leurs fonctions par le Conseil d'administration lors de la décision d'attribution gratuite d'actions (article L. 225-197-1 II al. 4)	Annexe C, 4.3
Charges fiscalement non déductibles et charges réintégrées suite à un redressement fiscal (articles 223 quater et 223 quinquies du code général des impôts)	N/A
Identité des détenteurs direct ou indirect de plus du vingtième, dixième, trois vingtième, cinquième, quart, tiers, moitié, deux-tiers, dix-huit vingtième, dix-neuf-vingtième du capital ou des droits de vote (article L. 233-13)	16.1.1
Opérations de rachat d'actions (article L. 225-211 al.2)	N/A
Opérations sur titres réalisées par les dirigeants (article 223-26 du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers)	Annexe A, annexe au rapport

Participation des salariés au capital de la Société (article L. 225-102)	15.2
Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité	19.1.4
Délais de paiement clients et fournisseurs (article L. 441-6-1 al. 1)	Annexe A

TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent document d'Enregistrement Universel, les informations qui constituent le rapport financier annuel devant être publié conformément aux articles L.451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Numéro	Rubrique	Paragraphe dans le présent document
1	Comptes annuels	18.1.5
2	Comptes consolidés	18.1.6
3	Rapport de gestion (voir ci-dessus)	Annexe A
4	Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	1.1
5	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	18.1.1.2
6	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	18.1.1.1